

Aus dem Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie
am Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Untersuchungen über die Wirkung der
Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ auf den
Bronchotonus der Katze

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Almut Schäfer geb. Kölbel

Tierärztin aus Einbeck

Berlin 1973

Journal Nr. 823

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie
am Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Untersuchungen über die Wirkung der
Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ auf den
Bronchotonus der Katze



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Almut Schäfer geb. Kölbel

Tierärztin aus Einbeck

Berlin 1973

Journal Nr. 823

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Vorsitzender: Prof. Dr. H.- J. Sinell

Referent: Prof. Dr. H.- H. Frey

Korreferent: Prof. Dr. D. Krause



Tag der Promotion: 11. Juli 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Literaturübersicht	5
A. Vorkommen in den Lungen	6
B. Wirkung von PGE_1 und PGE_2 auf die glatte Muskulatur der Atemwege	7
C. Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf die glatte Muskulatur der Atemwege	10
D. Wechselwirkungen zwischen PGE_1 und PGE_2 und dem autonomen Nervensystem	11
Eigene Untersuchungen	
A. Material und Methode	
1. Versuchstiere und Präparation	12
2. Versuchsanordnung	13
3. Verwendete Substanzen	14
4. Versuchsdurchführung	16
5. Versuchsauswertung	17
B. Versuchsergebnisse	
I. Eigenwirkungen von PGE_2 auf den Bronchotonus	
1. Wirkung am normalen Tonus	18
2. Wirkung während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion	19
3. Wirkung während der cholinerg induzierten Bronchokonstriktion	24
4. Wirkung während der Infusion von Histamin	24
II. Eigenwirkungen von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus	
1. Wirkung am normalen Tonus	25
2. Wirkung während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion	26

III. Versuche zur Beeinflussung der Prostaglandin-Wirkungen

1. Beeinflussung des sympathischen Nervensystems	29
2. Ganglienblockade	35
3. Atropin	35
4. Tripelennamin	35
5. Indomethacin	35

D. Wirkung der beiden Prostaglandine auf den Kreislauf	36
--	----

Diskussion

A. Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus	
1. Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ am normalen Bronchotonus	40
2. Wirkung von PGE_2 am erhöhten Bronchotonus	41
B. Wechselbeziehungen mit dem autonomen Nervensystem	43
C. Einfluß von Indomethacin auf die Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$	46

Zusammenfassung	48
Summary	49
Literatur	50

Einleitung

Prostaglandine (PG) sind natürlich vorkommende, ungesättigte C_{20} -Hydroxy-Fettsäuren, die in den verschiedensten tierischen Geweben freigesetzt werden und eine Vielzahl von pharmakologischen Wirkungen entfalten.

Die physiologische Bedeutung dieser Substanzen ist trotz intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen noch nicht völlig geklärt. Eine Substanz, die selbst in kleinsten Dosen die Funktionen des Gewebes, aus dem sie freigesetzt wird, beeinflusst, muß als möglicher Regulator der jeweiligen Aufgaben dieses Gewebes angesehen werden.

Das natürliche Vorkommen insbesondere von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ in den Lungen und ihre Wirksamkeit an der glatten Muskulatur der Atemwege deuten darauf hin, daß sie in der Kontrolle des Bronchotonus eine entscheidende Rolle spielen, und haben das Interesse auf ihre mögliche Beziehung zu klinischen Erscheinungen, die mit einer Bronchokonstriktion einhergehen, gelenkt.

Über die Wirkung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf die Tracheal- und Bronchialmuskulatur der Katze sind in der Literatur zum Teil widersprüchliche Aussagen zu finden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus der Katze gegeneinander abzugrenzen und die Dosis-Wirkungs-Verhältnisse zu klären. Gleichzeitig sollten mögliche Wechselbeziehungen zwischen der Wirkung der Prostaglandine und den Funktionen des autonomen Nervensystems an der Bronchialmuskulatur aufgedeckt werden.

Literaturübersicht

Von Euler (1934, 1935) entdeckte im menschlichen Seminalplasma und in Extrakten aus Samenblasendrüsen des Schafbocks eine "Äther- und wasserlösliche Substanz mit blutdrucksenkender sowie erregender Wirkung an verschiedenen isolierten glattemuskuligen Organen", die er aufgrund ihrer Herkunft "Prostaglandin" nannte.

Die chemische Struktur der Prostaglandine wurde fast dreißig Jahre später durch Bergström und seine Mitarbeiter aufgeklärt (Bergström und Sjövall 1960 a, b; Bergström et al 1962, 1963). Den bisher beschriebenen vier natürlich vorkommenden

Gruppen, - PGE, PGF, PGA, PGB -, ist eine Hydroxylgruppe an C₁₅ und eine Doppelbindung zwischen C₁₃ und C₁₄ gemeinsam; sie unterscheiden sich lediglich in der Substitution des Cyclopentanringes.

Die einzelnen Verbindungen innerhalb einer Gruppe sind durch die Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten, die durch Zahlenindizes angegeben werden, charakterisiert.

Seit ihrer Isolierung und Darstellung wurden die Prostaglandine in einer Vielzahl von Geweben, - wie denen des Gastrointestinal- und des Genitaltraktes, des zentralen Nervensystems, der Nieren und der Lungen verschiedener Tierarten und des Menschen nachgewiesen (siehe hierzu die Übersichtsreferate von Pickles 1967; Bergström et al 1968; Horton 1972).

Sie werden in diesen Geweben aus geradkettigen, ungesättigten Fettsäuren synthetisiert, die bereits seit langer Zeit als "essentielle Fettsäuren" bekannt sind. Die Vorstufe für PGE₂ und PGF_{2α} ist die Arachidonsäure (Bergström et al 1964; Van Dorp et al 1964; Änggård und Samuelsson 1965); ihre Umwandlung wird durch ein mitochondriales Enzymsystem, - die PG-Synthetase - katalysiert (Van Dorp 1966, 1967; Samuelsson 1967).

Diese enzymatische Umwandlung wird in zellfreien Homogenaten aus Meerschweinchen-Lungen durch Indomethacin (IC₅₀ = 0,27 µg/ml), Aspirin und Salicylate - in der Reihenfolge abnehmender Wirksamkeit - gehemmt (Vane 1971). Die Hemmung der PG-Synthese durch entzündungshemmende Substanzen, insbesondere durch Indomethacin, wurde auch in den Thrombozyten des Menschen (Smith und Willis 1971), den Samenblasendrüsen des Schafbocks (Smith und Lands 1971) und in experimentellen PG-produzierenden Tumoren bei der Maus (Sykes und Maddox 1972) nachgewiesen.

A. Vorkommen in den Lungen

Von Bergström und seinen Mitarbeitern wurde zunächst das Vorkommen von PGF_{2α} in Lungen von Schafen und Schweinen nachgewiesen (Bergström et al 1962).

Auch Änggård und Samuelsson isolierten Prostaglandine aus Schaflungen, wobei sie hauptsächlich PGF_{2α} fanden (Änggård und Samuelsson 1963). In den Lungen vom Meerschweinchen, vom Affen und vom Menschen wurde ebenfalls vorwiegend PGF_{2α} gefunden, während in Schaflungen zusätzlich PGE₂ nachgewiesen werden

konnte (Änggård 1965). Karim und seine Mitarbeiter untersuchten die Verteilung von PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{1\alpha}$ und $\text{PGF}_{2\alpha}$ in 23 verschiedenen Gewebearten vom Menschen, vom Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Kühen und von der Ratte und der Katze. Nach ihren Ergebnissen ist das Verhältnis zwischen PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ in den Lungen tierartlich verschieden. Während in den Lungen vom Hund keine Prostaglandine nachgewiesen werden konnten, waren in denen vom Kaninchen die Konzentrationen der beiden Prostaglandine annähernd gleich. Die Lungen vom Menschen, Meerschweinchen, Kühen und von der Ratte enthielten mehr $\text{PGF}_{2\alpha}$ als PGE_2 . Lediglich in den Lungen der Katze war mehr PGE_2 (65,0 ng/g Naßgewicht) als $\text{PGF}_{2\alpha}$ (15,5 ng/g Naßgewicht) vorhanden (Karim et al 1967, 1968).

Die Freisetzung von Prostaglandinen aus den Lungen erfolgt während der anaphylaktischen Reaktion (Piper und Vane 1969 a, b) und nach verschiedenen chemischen und mechanischen Reizen (Edmonds 1969; Alabaster und Bakhle 1970; Lindsey und Wyllie 1970; Palmer et al 1970; Berry et al 1971; Piper und Vane 1971; Said et al 1972 a, b).

Ihre Inaktivierung in den Lungen ist in Perfusionsversuchen bei Katze, Hund und Meerschweinchen nachgewiesen worden (Änggård et al 1965; Ferreira und Vane 1967; McGiff et al 1969a, b; Wyllie et al 1969; Piper et al 1970; Granström 1971).

B. Wirkung von PGE_1 und PGE_2 auf die glatte Muskulatur der Atemwege

1. in vitro

Die hemmende Wirkung von PGE_1 auf die glatte Muskulatur der Atemwege wurde zuerst von Main (1964) an isolierten Trachealmuskel-Präparaten von Meerschweinchen, Frettchen und Schweinen beobachtet, an denen es eine Verminderung des Tonus hervorrief. Am Trachealmuskel der Katze, des Affen und des Kaninchens, der bei diesen Tierarten keinen Eigentonus hat, hemmte PGE_1 - bei dem der Katze bereits in einer Konzentration von 1,0 ng/ml - die Reaktion auf Acetylcholin. PGE_2 besaß am Trachealmuskel der Katze nur 1/5 der Wirksamkeit von PGE_1 (Main 1964).

Diese dem Acetylcholin entgegengesetzte Wirksamkeit wurde in weiteren Untersuchungen an der Trachealkette der Katze bestätigt (Horton und Main 1965, 1966).

Eine völlige Hemmung der durch Acetylcholin induzierten Kontraktion der Trachealmuskulatur des Hundes konnte durch PGE_1 ($30,0 \text{ ng/ml}$) nicht herbeigeführt werden, während sie bereits in einer Konzentration von $10,0 \text{ ng/ml}$ PGE_1 gegen 5-Hydroxytryptamin (5-HT) eintrat (Türker und Khairallah 1969). Ebenso wurde der durch 5-HT kontrahierte Trachealmuskel der Katze durch PGE_1 ($4,0 - 8,0 \text{ ng/ml}$) (Khairallah et al 1967) und der durch Carbachol stimulierte Trachealmuskel des Kaninchens durch PGE_2 relaxiert (Eakins 1971).

Die bronchodilatierende Wirkung der Prostaglandine der E-Gruppe am isolierten Bronchialmuskel des Menschen ist mehrfach nachgewiesen worden, wobei PGE_1 ($0,8 - 800,0 \text{ ng/ml}$) die höchste Wirksamkeit hatte (Collier und Sweatman 1968; Sweatman und Collier 1968; Sheard 1968; Mathé et al 1971a).

In einigen Fällen jedoch schien der hemmende Effekt von PGE_2 nicht völlig gesichert zu sein; so hatte es an der nicht stimulierten Trachealmuskulatur des Meerschweinchens (Piper und Vane 1969 a) und der Bronchialmuskulatur des Menschen in einer Konzentration von $400,0 \text{ ng/ml}$ auch kontrahierende Wirkung (Mathé et al 1971 a).

2. in vivo

Über die Wirkung von PGE_1 und PGE_2 an gesunden Versuchspersonen liegen unterschiedliche Aussagen vor. So wurde zwar über eine Steigerung der Ventilation aufgrund eines erhöhten Atemvolumens nach intravenöser Injektion von PGE_1 ($0,32 \text{ µg/kg/min}$) und einer Verbesserung der "airway conductance" nach Aerosol-Applikation von PGE_2 ($6,25 - 25,0 \text{ µg}$) berichtet (Carlson et al 1969; Hedqvist et al 1972), - das forcierte expiratorische Volumen blieb jedoch nach Inhalation von PGE_1 ($0,275 - 55,5 \text{ µg}$) unverändert (Cuthbert 1969 a, b, 1971).

Unabhängig von der Art der abgeleiteten Kontrollgröße verbesserte sich die Lungenfunktion bei Asthmatikern nach der Inhalation von PGE_1 ($2,75 - 100,0 \text{ µg/kg}$) oder PGE_2 ($5,5 - 55,0 \text{ µg/kg}$) (Cuthbert 1969 a, b, 1971; Herxheimer und Roetscher 1971; Hedqvist et al 1972). Die durch PGF_{2a} induzierte Bronchokonstriktion wurde durch Inhalation von PGE_2 ($55,0 \text{ µg}$) nicht in gleichem Maße wie durch Isoproterenol gehemmt (Smith und Cuthbert 1972).

Beim Meerschweinchen verminderte PGE_1 ($> 50,0 \mu\text{g/kg}$) im Gegensatz zu Bradykinin das Atemvolumen nicht (Horton 1963). James 1969 leitete beim Meerschweinchen gleichzeitig den Beatmungsdruck der Lungen und den Druck in dem in situ isolierten Halsteil der Trachea ab. Nach i.v.-Injektion von PGE_1 und PGE_2 trat eine Senkung des intratrachealen Drucks ein, während der Beatmungsdruck unverändert blieb. PGE_1 ($0,1 - 2,0 \mu\text{g/kg}$) bzw. PGE_2 ($4,0 - 8,0 \mu\text{g/kg}$) hemmten bei dieser Tierart die bronchokonstriktorische Wirkung von Histamin, Bradykinin, 5-HT, Acetylcholin, Metacholin oder die durch Reizung des Vagus induzierte Bronchokonstriktion (Main 1964; Rosenthale et al 1968, 1970 b; Adolphson und Townley 1970). Sie waren bei intravenöser Zufuhr weniger, bei Aerosol-Applikation stärker wirksam als Isoproterenol. (Rosenthale et al 1968, 1970 b; Large et al 1969; Adolphson und Townley 1970). PGE_2 -Aerosol schützte auch passiv sensibilisierte Meerschweinchen im anaphylaktischen Schock vor "respiratorischen Symptomen" (Rosenthale et al 1970 b).

Beim Hund trat nach intravenöser Injektion von PGE_2 ($2,0 - 5,0 \mu\text{g/kg}$) keine Veränderung in der Compliance ein (Said 1968, Said et al 1968). Die durch Histamin induzierte Bronchokonstriktion wurde durch PGE_2 -Aerosol ($5,0 - 100,0 \mu\text{g}$) beim Affen deutlich, beim Hund nur schwach gehemmt (Rosenthale et al 1968, 1970 b).

PGE_1 und PGE_2 wirkten an der cholinerg stimulierten Katze ebenfalls als Bronchodilatoren (Rosenthale et al 1970 a, 1971). Während der Wirkung von Neostigmin trat durch intravenöse Injektion von PGE_1 ($0,1 - 10,0 \mu\text{g/kg}$) und PGE_2 ($0,1 - 5,0 \mu\text{g/kg}$) eine Umkehr der verminderten Compliance und des erhöhten pulmonalen Widerstandes ein. Ebenso wie beim Meerschweinchen übertrafen die beiden Prostaglandine Isoproterenol in der Wirksamkeit nur, wenn sie als Aerosol zugeführt wurden. Nach Vorbehandlung mit Phospholinjodid wurde durch PGE_2 ($30,0 \mu\text{g/kg}$) eine Senkung des Atemwegwiderstandes herbeigeführt (Villanueva et al 1972).

An nicht vorbehandelten Katzen jedoch wurde für PGE_2 ($30,0 \mu\text{g/kg}$) keine Wirkung beobachtet (Villanueva et al 1972), während PGE_1 ($0,3 \mu\text{g/kg}$) eine Erhöhung des Bronchialwiderstandes herbeiführte (Main 1964).

C. Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf die glatte Muskulatur der Atemwege

1. in vitro

Der isolierte Trachealmuskel von Meerschweinchen und Kaninchen kontrahierte sich nach der Zugabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2,5 $\mu\text{g/ml}$) (Änggård und Bergström 1963; Piper und Vane 1969 a), das auch am menschlichen Bronchialmuskel in einer Konzentration von 0,8 - 800,0 ng/ml zu einer dosisabhängigen Kontraktion (Collier und Sweatman 1968; Sweatman und Collier 1968; Mathé et al 1971 a, b) und einer Potenzierung der Metacholin-Wirkung führte, während die Relaxation durch Isoproterenol und Theophyllin gehemmt wurde (Adolphson et al 1969).

Der Aufblähungswiderstand isolierter Meerschweinchen-Lungen stieg nach Zugabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$ zum Perfusionsmedium an (Berry und Collier 1964). Am isolierten Bronchialmuskel der Katze dagegen war $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2,5 $\mu\text{g/ml}$) ohne Effekt und bewirkte am Trachealmuskel nur eine schwache Kontraktion (Änggård und Bergström 1963). In anderen Untersuchungen dagegen hatte $\text{PGF}_{2\alpha}$ (0,75 $\mu\text{g/ml}$) ebenso wie die Prostaglandine der E-Gruppe an der Trachealkette der Katze hemmende Wirkung und verhinderte die Wirkung von Acetylcholin (Horton und Main 1965, 1966).

2. in vivo

Sowohl bei gesunden Versuchspersonen als auch bei Patienten mit Asthma bewirkte die Aerosol-Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (40,0 - 1024,0 μg) einen erheblichen Anstieg des Atemwegwiderstandes, eine deutliche Verminderung der "airway conductance" und eine dosisabhängige Bronchokonstriktion (Hedqvist et al 1971 a; Smith 1972; Smith und Cuthbert 1972; Alanko und Poppius 1973). Hedqvist et al (1972) und Mathé et al (1973) stellten fest, daß bei Asthmatikern eine bis zu 10^4 mal höhere Empfindlichkeit gegen $\text{PGF}_{2\alpha}$ vorliegt als bei gesunden Menschen.

Beim Hund führte die intravenöse Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2,0 - 22,0 $\mu\text{g/kg}$) zu einem scharfen Abfall der dynamischen Compliance und des Atemvolumens und einer Erhöhung des Widerstandes der Luftwege (Said 1968; Said et al 1968; Hirose und Said 1971).

Auch beim Meerschweinchen stiegen nach Verabreichung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (15,0 - 60,0 $\mu\text{g/kg}$) der Beatmungsdruck (Mathé et al 1972) und der intratracheale Druck an (James 1969).

Nach intravenöser Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (15,0 - 60,0 $\mu\text{g/kg}$) wurde bei der Katze regelmäßig ein Anstieg des Bronchialwiderstandes oder des intratrachealen Drucks beobachtet (Änggård und Bergström 1963, Villanueva et al 1972, Mathé et al 1972).

Eine dem $\text{PGF}_{2\alpha}$ ähnliche Wirkung scheinen PGA_1 und PGA_2 bei der Katze zu haben. Bei Katzen mit geöffnetem Brustkorb waren nach intravenöser Injektion von PGA_1 und PGA_2 (1,0 - 25,0 $\mu\text{g/kg}$) bei unbeeinflusstem Bronchotonus der Widerstand der Luftwege erhöht und die Compliance vermindert. Die gleiche Wirkung hatten die beiden Prostaglandine auch durch Metacholinchlorid erhöhten Bronchotonus. Dagegen sank nach PGA_2 (10,0 $\mu\text{g/kg}$) der durch Injektion von Neostigmin erhöhte Widerstand der Luftwege; die Compliance wurde dennoch weiter vermindert (Ballantyne et al 1973).

D. Wechselwirkungen zwischen PGE_1 und PGE_2 und dem autonomen Nervensystem

Die Beobachtung, daß in einigen Organen auf sympathische oder transmurale Stimulation hin die Freisetzung von Prostaglandinen ansteigt (Davies et al 1967, Ferreira und Vane 1967, Laity 1969, Ferreira und Moncada 1971, Gandini et al 1972, Gryglewski und Vane 1972, Hedqvist und von Euler 1972), daß weiterhin PGE_1 und PGE_2 die mechanischen Antworten auf exogenes Noradrenalin oder sympathische Reizung in verschiedenen Präparaten glatter Muskulatur verbessert (Mantegazza und Naimzada 1965, Eliasson und Risley 1966, Naimzada 1967, 1969) bzw. PGE_1 sie in unerschwelligen Dosen nach kurzfristiger Stimulierung hemmt (Clegg 1966), führte zu der Hypothese, daß die Prostaglandine als Modulatoren der adrenergen Neurotransmission wirken.

Die Ergebnisse der unter dieser Fragestellung vorgenommenen Versuche wurden 1970 von Hedqvist zusammengefaßt und durch nachfolgende Veröffentlichungen gestützt (Hedqvist 1970, 1971, 1972 a, b; Wennmalm und Hedqvist 1970; Kadowitz et al 1971; Wennmalm und Stjärne 1971). Sie weisen darauf hin, daß

endogenes PGE_1 und PGE_2 über einen negativen Rückkoppelungsmechanismus die Freisetzung von Noradrenalin aus den adrenergen Nervenendigungen kontrolliert.

Diese Theorie wurde gestützt durch weitere Versuchsergebnisse, nach denen die Hemmung der Prostaglandin-Synthese zu einer Steigerung der Noradrenalin-Abgabe und der Effektor-Antwort auf sympathische Nervenreizung führt (Hedqvist et al 1971 b, Ferreira und Moncada 1971, Samuelsson und Wennmalm 1971, Chanh et al 1972, Hedqvist und von Euler 1972, Ferreira et al 1973).

Ebenso steigt die Ausscheidung von Noradrenalin im Ham von Ratten nach Hemmung der Prostaglandin-Synthese durch Indomethacin deutlich an (Stjärne 1971, 1972; Junstad und Wennmalm 1972).

Auch die parasympathische Neurotransmission wird durch PGE_1 gehemmt (Wennmalm 1971, Wennmalm und Hedqvist 1971).

Eigene Untersuchungen

A. Material und Methode

1. Versuchstiere und Präparation

Die Versuche wurden an 87 männlichen und weiblichen Katzen im Gewicht von 1,2 bis 4,8 kg durchgeführt. 75 dieser Tiere hatten ein Körpergewicht von 2,0 bis 3,5 kg; von den übrigen lagen acht unterhalb und vier oberhalb dieses Bereichs.

Zur Narkose wurde den Katzen Chloralose (80 mg/kg) intraperitoneal injiziert. Acht der Katzen waren an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Reserpin (0,1 mg/kg) vorbehandelt worden; sie erhielten 60,0 - 80,0 mg/kg Chloralose.

In die linke V.femoralis wurden zwei Katheter aus Polyvinylchlorid (PVC) für die Durchführung der Infusionen, in die rechte V.femoralis wurde ein PVC-Katheter eingebunden, über den die Injektionen erfolgten. Der Vagus wurde im Halsbereich beidseitig durchtrennt.

Zur Durchführung der Beatmung wurde in die Trachea eine Y-förmige Glas-kanüle so eingebunden, daß die Öffnung ihres unteren Schenkels intrathorakal lag.

In die linke A. carotis communis wurde ein mit einer 0,07%igen Heparin-Natrium-Lösung (109,8 I.U./ml in 0,9%iger Kochsalzlösung) gefüllter PVC-Katheter für die Ableitung des arteriellen Blutdrucks eingebunden. In den Versuchen, in denen neben dem arteriellen Druck auch der zentrale Venendruck aufgezeichnet wurde, wurde ein weiterer mit Heparin-Natrium-Lösung gefüllter Katheter in die linke V. jugularis ext. so weit eingeführt, daß seine Öffnung innerhalb des Thorax lag.

2. Versuchsanordnung

Nach Beendigung der Präparation und unmittelbar vor Beginn der künstlichen Beatmung wurde Succinylcholin (0,2 mg/kg) i.v. injiziert zur Einleitung einer vollständigen Muskelrelaxation, die durch Infusion von 30,0 bis 50,0 µg/kg/min Succinylcholin für die gesamte Versuchsdauer aufrechterhalten wurde. Diese Infusion erfolgte durch eine elektrische Infusionspumpe (Syringe pump, model 352, Sage Instruments Inc., White Plains, New York, USA). Das Infusionsvolumen betrug 6,0 - 10,0 ml/Stunde. Die Beatmung wurde bei konstantem Volumen und einer Frequenz von 12 pro Minute mit Hilfe einer Dale-Schuster-Atempumpe durchgeführt. Das Atemvolumen betrug 73 ± 15 (52 - 110) ml, es wurde so gewählt, daß ein Beatmungsdruck von 81 ± 9 (52 - 112) mm H₂O entstand. Eine Angabe des Atemvolumens in ml/kg Körpergewicht ist nicht möglich, da zwischen diesen beiden Größen keine Korrelation bestand. Der Beatmungsdruck wurde mittels eines Satham-Druckumwandler (P 23 BB, Satham Instruments, Inc., Oxnard, Calif., USA) abgeleitet, der durch einen PVC-Schlauch mit der Expirationsseite des Beatmungssystems nahe der Trachealkanüle verbunden war.

Bei dieser Versuchsanordnung werden Veränderungen im Bronchotonus aufgrund des Wechsels im Bronchialvolumen als Anstieg bzw. Senkung des Beatmungsdrucks sichtbar. Seine Beeinflussung durch Veränderungen in der Compliance der Lungen wird dabei nicht berücksichtigt.

Der Blutdruck in der linken A. carotis communis wurde über einen weiteren Satham-Druckumwandler (P 23 AA), die Herzfrequenz über das Elektrokardiogramm mit dem Eka-Puls-Gerät (Fa. Hugo Sachs Elektronik, 7801 Hugstetten/Breisgau) abgeleitet.

Die Aufzeichnung dieser Meßgrößen erfolgte auf einem Mehrkanalschreiber (ABEM Ultralette 5651, Svenska Diamantbergborrnings AB, Stockholm, Schweden).

In den Versuchen, in denen die Wirkung der Prostaglandine auf den zentralen Venendruck geprüft wurde, wurde der Druckumwandler P 23 BB nach vorheriger Kontrolle des Beatmungsdrucks für die Messung des herznah in der V.jugularis ext. abgeleiteten Blutdrucks verwendet.

Die Körpertemperatur des Versuchstieres und die Raumtemperatur wurden durch ein elektrisches Universalthermometer (Ellab Instruments, Kopenhagen, Dänemark) angezeigt.

Die Raumtemperatur sank auch an kalten Tagen nicht unter 27° C; sie wurde nach Möglichkeit bei 28 - 30° C gehalten.

Für die Dauer der Versuche lagen die Tiere im Luftstrom eines elektrischen Heizlüfters, so daß durch die zirkulierende Warmluft ein erhebliches Absinken der Körpertemperatur, die nur in wenigen Ausnahmen unter 36° C und in der Regel zwischen 36 und 38° C lag, verhindert wurde.

3. Verwendete Substanzen

Folgende Substanzen wurden verwendet:

Chloralose	(α -D(+)-gluco-Chloralose, Merck, Darmstadt)
Heparin-Na	(Leo Pharmaceutical Prod., Ballerup, Dänemark)
Succinylcholin	(Succinyl-Asta ^R , Asta-Werke, Brackwede, Westf.)
5-Hydroxytryptamin	(Serotonin-Kreatininsulfat, Merck, Darmstadt)
Carbachol	(Carbaminoylcholinchlorid, Fluka AG, Buchs, Schweiz)
Paraoxon	(E 600, Bayer, Leverkusen)
Histamin	(Histamindihydrochlorid, Merck, Darmstadt)
L-Noradrenalin	(Arterenol ^R , Hoechst, Frankfurt/Main)
Tyramin	(Tyraminiumchlorid, Merck, Darmstadt)
Reserpin	(Serpasil ^R , CIBA AG, Wehr/Baden)
Guanethidin	(Ismelin ^R , CIBA AG, Wehr/Baden)
dl- α -Methyltyrosin	(AB Biotec, Stockholm, Schweden)

Cocain	(Cocainum hydrochloricum, Merck, Darmstadt)
Chlorisondamin	(CIBA AG, Wehr/Baden)
Phentolamin	(Regitin ^R , CIBA AG, Wehr/Baden)
Propranolol	(Dociton ^R , Rhein-Pharma, Heidelberg)
Isoproterenol	(Fluka AG, Buchs, Schweiz)
Atropin	(Atropinum sulfuricum, Merck, Darmstadt)
Indomethacin	(Sharp und Dohme GmbH., München)
Tripelennamin.HCl	(Pyribenzamin ^R , CIBA AG, Wehr/Baden)
Prostaglandin E ₂	(PGE ₂ crist., Unilever Res.Lab., Vlaardingen, Holland)
Prostaglandin F _{2a} *	(PGF _{2a} -Tromethaminsalz, Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan, USA)

Die im folgenden angegebenen Dosen beziehen sich mit Ausnahme des Tripelennamin-Hydrochlorids und des Cocain-Hydrochlorids auf die freie Base bzw. Säure.

Für die Stammlösung von Paraoxon, aus der die für die Infusion jeweils benötigte Verdünnung angesetzt wurde, wurden 25,0 mg Paraoxon in 0,2 ml 96%igem Alkohol vorgelöst und mit Aqua bidest. auf eine 0,25%ige Lösung gebracht. α -Methyltyrosin wurde in einer Konzentration von 100,0 mg/0,5 ml 1 normaler Salzsäure vorgelöst und mit Aqua bidest. auf eine 5%ige Lösung gebracht. Indomethacin wurde in einer 2%igen Lösung verwendet. Hierzu wurden 200,0 mg Indomethacin in 1,0 ml einer 2%igen Na₂CO₃-Lösung vorgelöst und mit Aqua bidest. auf eine 2%ige Lösung gebracht.

Sowohl PGE₂ als auch PGF_{2a} wurden in einer Konzentration von 1 mg/ml in 96%igem Äthanol gelöst. Diese Stammlösungen wurden bei -20° C aufbewahrt; die für die jeweilige Dosierung angewandten Verdünnungen (entsprechend 100, 10 und 1 µg/ml) wurden vor Versuchsbeginn mit Aqua bidest. hergestellt.

Um auszuschließen, daß während der Lagerung in den Stammlösungen ein Wirkungsverlust von PGE₂ bzw. PGF_{2a} eingetreten war, wurde ihre Wirkung in der jeweiligen Verdünnung aus der über längere Zeit gelagerten und aus einer frisch angesetzten Stammlösung geprüft. Es bestand kein Unterschied in der Wirksamkeit.

* Für die freundliche Überlassung von PGF_{2a} bin ich Dr.J.E.Pike, Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan, USA, zu großem Dank verpflichtet.

4. Versuchsdurchführung

Mit der eigentlichen Versuchsdurchführung, - der Infusion bronchokonstriktorisch wirksamer Substanzen oder den Injektionen zur Prüfung der Prostaglandin-Wirkung am unbeeinflussten Bronchotonus - , wurde durchschnittlich 30 Minuten nach Einsetzen der Beatmung begonnen.

28 Katzen wurde 5-HT in steigenden Dosen infundiert, bis eine deutliche Bronchokonstriktion eingetreten war, die in der Erhöhung des Beatmungsdrucks sichtbar wurde. Diese Konstriktion wurde durch weitere Infusion der jeweils erforderlichen Dosis aufrecht erhalten. Für die Steigerung des Beatmungsdrucks um $35,0 - 93,6$ ($54,3 \pm 16,7$) mm H₂O wurden $5,0 - 50,0$ ($23,0 \pm 13,7$) µg/kg/min 5-HT benötigt.

Bei zwei von fünf mit Reserpin vorbehandelten Tieren konnte trotz hoher Dosen 5-HT ($120,0 - 133,3$ µg/kg/min) nur eine schwache Bronchokonstriktion induziert werden. Bei den übrigen stieg durch $40,0 - 67,0$ µg/kg/min 5-HT der Beatmungsdruck um $34 - 48$ mm H₂O an.

Drei Katzen erhielten zur Herbeiführung einer cholinerg induzierten Bronchokonstriktion Paraoxon. Nach intravenöser Injektion von $0,5 - 1,0$ mg/kg und anschließender Infusion von $9,4 - 25,0$ µg/kg/min Paraoxon war der Beatmungsdruck um $53 - 98$ mm H₂O erhöht.

Fünf Tiere erhielten eine einleitende Infusion von $1,0$ µg/kg/min Carbachol. Die daraufhin eingetretene Steigerung im Beatmungsdruck um $34 - 91$ (60 ± 24) mm H₂O wurde bei drei Tieren mit der weiteren Infusion von $0,5$ µg/kg/min erhalten; bei den übrigen zwei wurden $0,75$ bzw. $1,0$ µg/kg/min benötigt.

Ebenso führte bei drei mit Reserpin vorbehandelten Katzen die Infusion von $1,0$ µg/kg/min Carbachol zu einer Steigerung des Beatmungsdrucks um $34 - 72$ mm H₂O, die mit der Infusion von $0,5, 0,75$ bzw. $1,0$ µg/kg/min Carbachol erhalten wurde.

Vier Katzen wurde Histamin in der Dosierung von $40,0 - 80,0$ µg/kg/min infundiert. Der Beatmungsdruck stieg darauf um $29 - 59$ mm H₂O an.

Für diese Infusionen wurde ebenfalls eine elektrische Infusionspumpe (Syringe pump model 351) verwendet. Das Infusionsvolumen betrug $0,15 - 0,8$ ml/min.

Alle Injektionen erfolgten – sofern im folgenden Text nicht anders angegeben – in die rechte V.femoralis. Zwischen den einzelnen Injektionen der Prostaglandine lag in der Regel ein Zeitabstand von 10 Minuten. Hielt die Wirkung einer Einzeldosis länger an, so wurde die nächstfolgende Injektion erst vorgenommen, wenn der Beatmungsdruck den Ausgangswert vor der Injektion erreicht hatte oder aber auf einem gleichbleibenden Niveau verharrte.

Das Vorgehen in den Versuchen zur Beeinflussung der Wirkung der beiden Prostaglandine wird in den jeweiligen Abschnitten beschrieben.

5. Versuchsauswertung

a. Versuche am normalen Bronchotonus

Die Wirkung der bronchokonstriktorisch wirksamen Substanzen wurde als Anstieg im Beatmungsdruck in mm H₂O bestimmt. Dieser Druckanstieg wurde jeweils auf den durch das Atemvolumen vorgegebenen Druck bezogen. Eine zum Zeitpunkt der Injektion gelegentlich noch vorhandene, bleibende Restwirkung der vorhergegangenen Dosis blieb insofern unberücksichtigt, als bei der Messung dieser Wirkung wiederum vom ursprünglichen Niveau des Beatmungsdrucks ausgegangen wurde.

b. Versuche am erhöhten Bronchotonus

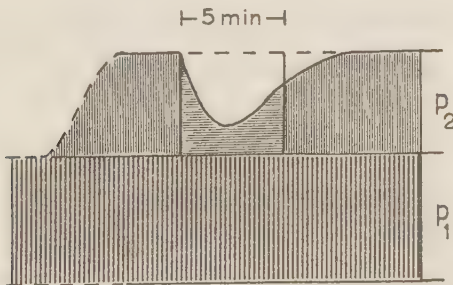


Abb. 1

Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung der durch den Mehrkanalschreiber aufgezeichneten Beatmungsdruckkurve. p_1 bezeichnet den durch das Atemvolumen vorgegebenen Ausgangsdruck, p_2 den durch die induzierte Bronchokonstriktion entstandenen Konstriktionsdruck. Für die Bestimmung der

bronchodilatierenden Wirkung wurde der Flächeninhalt der während der Bronchodilatation in der Zeit von 5 Minuten ausgesparten Fläche planimetrisch ausgemessen (Haff-Planimeter No 317, Gebr. Haff GmbH, 8962 Pfronten 1) und sein prozentualer Anteil an der Fläche des Konstriktionsdruckes, der in dieser Zeit bestanden hätte, errechnet.

Die bronchodilatatorische Wirksamkeit wird somit in Prozent Hemmung der durch die verschiedenen Agonisten herbeigeführten Bronchokonstriktion während der ersten 5 Minuten nach dem Wirkungseintritt angegeben.

Trat zusätzlich zur induzierten nach der Injektion von PGE_2 oder $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine Bronchokonstriktion ein, so wurde der in mm H_2O gemessene Druckanstieg auf den zum Zeitpunkt der Injektion bestehenden Konstriktionsdruck bezogen.

c. Statistische Auswertung

Wo eine statistische Beurteilung der Versuchsergebnisse sinnvoll erschien oder für die graphische Darstellung der Dosis-Wirkungsbeziehungen benötigt wurde, wurde für die Einzelwerte von $n \geq 6$ die Standardabweichung vom arithmetischen Mittel nach der Formel $s = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n} - \frac{(\sum x)^2}{n^2}}$ bestimmt.

Lagen Einzelwerte von $n < 6$ vor, so wurde die Standardabweichung nach der Näherungsformel von Gaddum (1953) $s = \frac{\text{range}}{d_n}$ berechnet.

Die Signifikanzwerte wurden mit dem t-Test nach Student bestimmt.

B. Versuchsergebnisse

1. Eigenwirkungen von PGE_2 auf den Bronchotonus

1. Wirkung am normalen Tonus

Die Wirkung von PGE_2 am normalen Bronchotonus wurde an 13 Katzen untersucht. PGE_2 (0,5 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) hatte bei allen Tieren geringe bronchokonstriktorische Wirkung, wobei in der Wirksamkeit starke individuelle Unterschiede bestanden (Abb.7 und Tab. 1).

Tabelle 1

Wirkung von PGE_2 am normalen Bronchotonus

Zahl der Tiere	PGE_2 $\mu\text{g/kg}$	Druckanstieg arithmet. Mittel $\pm s$	mm H_2O Bereich
3	0,5	7	0 - 12
11	1,0	6	0 - 16
11	2,0	10 ± 5	0 - 17
6	5,0	12 ± 6	6 - 22
2	10,0	15	14 - 16

2. Wirkung während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion

a. Bronchodilatation

Die Versuche wurden zunächst an 11 Katzen durchgeführt.

Nach Induktion einer ausgeprägten Bronchokonstriktion wurde Isoproterenol (0,1 oder 0,3 $\mu\text{g/kg}$) und anschließend PGE_2 in steigenden Dosen injiziert. Die Isoproterenol-Injektion wurde nach jeder zweiten PGE_2 -Gabe wiederholt. Der für PGE_2 überprüfte Dosis-Bereich umfaßte die Dosen von 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 5,0 und 10,0 $\mu\text{g/kg}$, wobei die beiden niedrigsten und die höchste Dosis nicht allen Tieren injiziert wurde.

Abb. 2 zeigt den Ausschnitt der Aufzeichnung eines weiteren Versuchs, in dem zur Darstellung der Dosisabhängigkeit in der Wirkung von PGE_2 die Injektionen von Isoproterenol unterblieben.

In die Auswertung der Dosis-Wirkungsbeziehungen, die in Abb. 3 dargestellt sind, wurden zusätzlich die unter Kontrollbedingungen erhaltenen Werte aus 15 weiteren Versuchen aufgenommen.

PGE_2 (0,05 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) hemmte bei 23 von 27 Katzen die bronchokonstriktorische Wirkung von 5-HT dosisabhängig. Die Streuung in der Empfindlichkeit gegenüber PGE_2 geht aus Abb. 3 hervor.

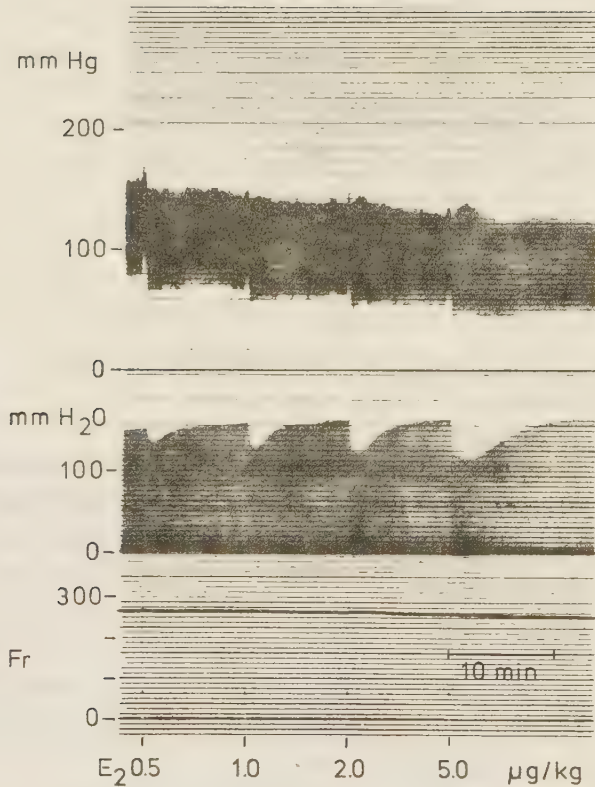


Abb.2 Wirkung von PGE_2 während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion (Katze ♀ 3,0 kg, Atemvolumen 87 ml, Ausgangsdruck 88 mm H_2O , Konstriktionsdruck 62 mm H_2O , 5-HT 20,0 $\mu g/kg/min$) oben: arterieller Blutdruck (mm Hg), Mitte: Beatmungsdruck (mm H_2O), unten: Herzfrequenz (Fr)/min Die Dosis-Abhängigkeit in der Wirkung von PGE_2 wird deutlich sichtbar.

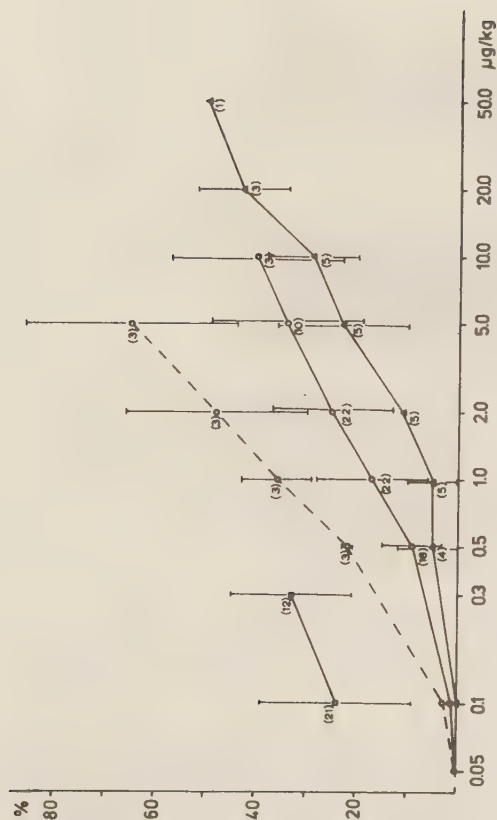


Abb. 3 Dosis-Wirkungs-Beziehung von PGE_2 ausgedrückt als prozentuale Hemmung der Bronchokonstriktion. o — 5-HT-Bronchokonstriktion ohne Vorbehandlung, □ — 5-HT-Bronchokonstriktion nach Reserpin-Vorbehandlung, Δ — Carbachol-Bronchokonstriktion ohne Vorbehandlung, □ — Wirkung von Isoproterenol gegen die durch 5-HT induzierte Bronchokonstriktion. Die Anzahl der Einzelversuche je Dosis ist in runden Klammern, die Standardabweichung vom arithmetischen Mittel in vertikalen Klammern angegeben.

Isoproterenol war etwa 20mal stärker bronchodilatorisch wirksam als PGE_2 (Abb. 3)

In die Auswertung der Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden die Ergebnisse eines Versuches nicht aufgenommen, in dem der Ausgangsdruck (52 mmH₂O) extrem niedrig war. Obwohl die durch Infusion von 5-HT (10,0 µg/kg/min) eingetretene Steigerung im Beatmungsdruck (49 mm H₂O) der in den anderen Versuchen entsprach, zeigte diese Katze eine wesentlich höhere Ansprechbarkeit auf PGE_2 , das hier bereits in der Dosierung von 0,05 µg/kg die Wirkung von 5-HT um 15 % hemmte und bei 1,0 und 2,0 µg/kg mit 56 % bzw. 53 % das Wirkungsmaximum erreichte.

Bei den übrigen 22 Tieren ergab sich kein Hinweis darauf, daß die Empfindlichkeit gegenüber PGE_2 von der Höhe des Ausgangsdruckes oder des Konstriktionsdruckes abhängig war. Auch zwischen der Empfindlichkeit der Tiere gegenüber 5-HT und der Wirkungsstärke von Isoproterenol einerseits und der von PGE_2 andererseits bestand keine Abhängigkeit.

b. Tachyphylaxie

An drei Katzen wurde geprüft, ob gegen die Wirkung von PGE_2 eine Tachyphylaxie eintritt. Je einem Tier wurden 8 mal 1,0 µg/kg, 7 mal 2,0 µg/kg PGE_2 im Abstand von 10 Minuten oder 5 mal 2,0 µg/kg PGE_2 im Abstand von 15 Minuten injiziert. Es wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

c. Einfluß des Injektionsortes

Einer Katze wurde jeweils die gleiche Dosis PGE_2 in die V. femoralis und in die V. jugularis ext. injiziert. Die Wirksamkeit von PGE_2 war bei Injektion in die V. jugularis ext. in den Dosierungen von 0,5, 2,0 und 5,0 µg/kg um 40 %, 47 % bzw. 10 % verstärkt.

d. Bronchokonstriktion

Bei insgesamt vier von 23 Katzen trat während der Infusion von 5-HT nach Injektion von PGE_2 (0,5 - 5,0 µg/kg) eine deutliche zusätzliche Bronchokonstriktion auf (Abb. 4, Tab. 2).

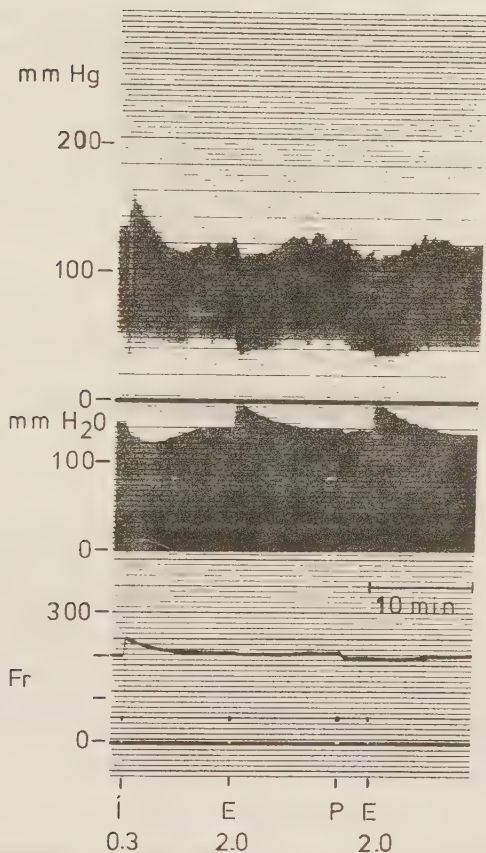


Abb.4 Konstriktorische Wirkung von PGE₂ am durch 5-HT erhöhten Bronchotonus (Katze ♀ 2,6 kg, Atemvolumen 58 ml, Ausgangsdruck 74 mm H₂O, Konstriktionsdruck 51 mm H₂O, 5-HT 5,0 µg/kg/min). oben: arterieller Blutdruck (mm Hg), Mitte: Beatmungsdruck (mm H₂O), unten: Herzfrequenz (Fr)/min . I: Isoproterenol 0,3 µg/kg, E: PGE₂ 2,0 µg/kg, P: Phentolamin 0,5 mg/kg

Tabelle 2

Konstriktorische Wirkung von PGE_2 während der 5-HT-Bronchokonstriktion

Zahl der Tiere	PGE_2 $\mu\text{g/kg}$	Druckanstieg $\text{mm H}_2\text{O}$
2	0,5	11 - 17
4	1,0	6 - 23
4	2,0	9 - 40
1	5,0	40

3. Wirkung während der cholinerg induzierten Bronchokonstriktion

a. Carbachol

Die Versuche wurden an 5 Katzen durchgeführt.

PGE_2 (0,5 - 50,0 $\mu\text{g/kg}$) hemmte die bronchokonstriktorische Wirkung von Carbachol dosisabhängig; auch hier traten erhebliche individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber PGE_2 auf (Abb. 3). Aus der Abbildung geht ebenfalls hervor, daß PGE_2 die Wirkung von 5-HT stärker hemmt als die von Carbachol. Der systolische Blutdruck lag in diesen Versuchen bei 95 ± 13 mm Hg, der diastolische Druck bei 37 ± 15 mm Hg und die Herzfrequenz bei 87 ± 18 pro Minute.

b. Paraoxon

Während der bei drei Katzen durch Infusion von Paraoxon induzierten Bronchokonstriktion wirkte PGE_2 ebenfalls bronchodilatorisch. Diese Effekte wurden jedoch durch die starke Bronchosekretion, - die als Ansammlung einer schaumigen Flüssigkeit in der Trachealkanüle sichtbar wurde -, und die damit einhergehende Beeinträchtigung des Bronchialvolumens überlagert, so daß diese Versuche nicht weiter ausgewertet wurden.

4. Wirkung während der Infusion von Histamin

Nach Injektion von PGE_2 (2,0 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) trat bei drei Tieren keine Veränderung im Beatmungsdruck auf. Bei der vierten Katze, bei der eine relativ

geringe Erhöhung des Beatmungsdruckes (29 mm H₂O) vorlag, bewirkte PGE₂ (2,0 - 10,0 µg/kg) einen weiteren Druckanstieg um 3 - 6 mm H₂O. Isoproterenol (1,0 - 3,0 µg/kg) war in allen Versuchen nur schwach bronchodilatatorisch wirksam.

In einem Versuch wurde Histamin (1,0 - 10,0 µg/kg) in Einzeldosen injiziert. Es trat eine kurzfristige, dosisabhängige Bronchokonstriktion ein, die durch 2 Minuten zuvor appliziertes PGE₂ (2,0 - 5,0 µg/kg) nicht gehemmt wurde.

II. Eigenwirkungen von PGF_{2α} auf den Bronchotonus

1. Wirkung am normalen Tonus

Die Versuche wurden zunächst an acht Katzen durchgeführt, die PGF_{2α} in steigender Dosierung erhielten. Der überprüfte Dosisbereich umfaßte die Dosen von 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 10,0, 20,0 und 50,0 µg/kg PGF_{2α}, wobei die niedrigsten und die höchsten Dosen nicht allen Katzen injiziert wurden.

Nach 0,05 µg/kg PGF_{2α} wurde bei keinem der vier Tiere, die diese Dosis erhalten hatten, eine Wirkung beobachtet; nach 0,1 µg/kg PGF_{2α} trat bei einer von sechs Katzen ein geringer konstriktorischer Effekt auf. 0,5 µg/kg PGF_{2α} riefen dagegen bei sieben Tieren eine schwache Bronchokonstriktion hervor. Diese konstriktorische Wirkung von PGF_{2α} stieg im Bereich von 0,5 - 5,0 µg/kg dosisabhängig; nach Erhöhung der Dosis auf 10,0 und 20,0 µg/kg trat keine weitere deutliche Wirkungssteigerung ein (Abb. 5 und 6).

In die Darstellung der Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden zusätzlich die unter Kontrollbedingungen erhaltenen Werte aus Versuchen aufgenommen, die zur Wirkungsbeeinflussung von PGF_{2α} durchgeführt worden waren.

Im Vergleich zwischen der bronchokonstriktorischen Wirkung von PGE₂ und PGF_{2α} ergab sich ein Verhältnis von annähernd 1 : 2.

Bei je einer Katze wurde nach Versuchsende eine Trächtigkeit um den 48. Tag, in der eine der beiden Früchte bereits in einem Frühstadium abgestorben war, bzw. eine Trächtigkeit mit dem Tod aller Früchte um den 25. Tag festgestellt.

Bei letzterem Tier wurde bereits bei Versuchsbeginn ein blutiger Scheiden-
ausfluß beobachtet. Nach der Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$) trat bei
diesen Katzen bereits eine maximale bronchokonstriktorische Antwort mit
einem Anstieg im Beatmungsdruck um 39 bzw. 42 mm H_2O auf (gegenüber
 14 ± 5 mm H_2O im übrigen Kollektiv), die durch Verdoppelung der Dosis
nicht weiter gesteigert wurde. Diese Werte wurden bei der Darstellung der
Dosis-Wirkungsbeziehungen nicht berücksichtigt. Aufgenommen in die Aus-
wertung der Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden dagegen die Werte aus zwei
Versuchen an Katzen, bei denen eine ungestörte Trächtigkeit um den 32.
bzw. 40. Tag festgestellt wurde.* Bei ihnen entsprach die Antwort auf $\text{PGF}_{2\alpha}$
dem für die entsprechende Dosis in je 13 anderen Tieren erhaltenen Wert.

Eine Katze erhielt 4 mal im Abstand von 10 Minuten $2,0 \mu\text{g/kg}$ $\text{PGF}_{2\alpha}$. Es
trat keine Tachyphylaxie auf.

Bei Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($0,1 - 5,0 \mu\text{g/kg}$) in die V. jugularis ext. trat ge-
genüber den in die V. femoralis injizierten $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Dosen keine Wirkungs-
steigerung ein.

2. Wirkung während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion

Auch am durch 5-HT erhöhten Bronchotonus blieb die bronchokonstriktorische
Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ erhalten, wobei die Wirksamkeit jedoch abgeschwächt
war (Tab. 3).

Tabelle 3

Einfluß von 5-HT auf die Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$

Zahl der Tiere	$\text{PGF}_{2\alpha}$ $\mu\text{g/kg}$	Druckanstieg mm H_2O	
		vor	während der Inf. von 5-HT
1	0,5	13	3
2	1,0	23	7
		42	13
		30	10
3	2,0	42	13
		20	11

* Herrn Dr. K. Tiedemann, Fachrichtung Veterinär-Histologie und -Embryologie,
sei an dieser Stelle für die Bestimmung der Tragezeiten gedankt.

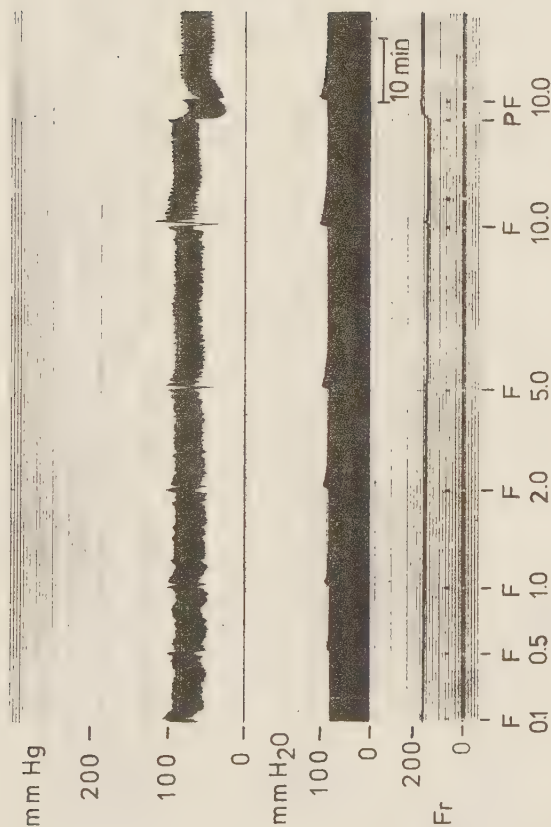


Abb. 5 Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am normalen Bronchotonus (Katze g 2,8 kg, Atemvolumen 93 ml, Beatmungsdruck 85 mm H_2O). oben: arterieller Blutdruck (mm Hg), Mitte: Beatmungsdruck (mm H_2O), unten: Herzfrequenz (Fr) / min. F: $\text{PGF}_{2\alpha}$, Dosis in $\mu\text{g}/\text{kg}$, P: Phentolamin 0,5 mg/kg

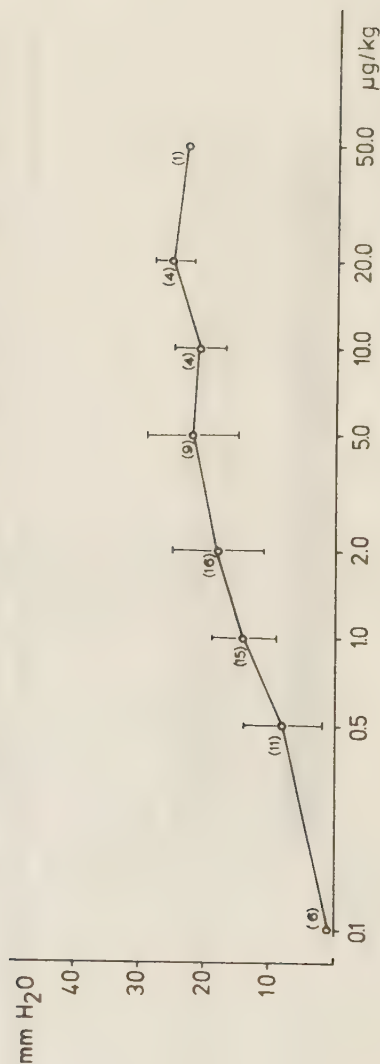


Abb. 6 Dosis-Wirkungs-Beziehung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am normalen Bronchotonus. Die Ordinate gibt den Anstieg des Beatmungsdrucks in mm H_2O an. Die Anzahl der Einzelversuche je Dosis ist in runden, die Standardabweichung vom arithmetischen Mittel in vertikalen Klammern angegeben.

III. Versuche zur Beeinflussung der Prostaglandin-Wirkungen

1. Beeinflussung des sympathischen Nervensystems

a. α -Methyltyrosin

Die Versuche zur Beeinflussung der Prostaglandin-Wirkung durch Hemmung der Catecholamin-Synthese mit α -Methyltyrosin wurden an drei Katzen mit normalem und an drei Katzen mit durch 5-HT erhöhtem Bronchotonus durchgeführt.

Nach Injektion der Prostaglandine in zwei (PGE_2 2,0 und 5,0 $\mu\text{g/kg}$) bzw. drei ($\text{PGF}_{2\alpha}$ 0,5 - 2,0 $\mu\text{g/kg}$) submaximalen Dosen zur Erstellung der Kontrollwerte wurde den Katzen α -Methyltyrosin langsam i.v. injiziert. In den darauf folgenden zwei Stunden wurde bei den Tieren, die 5-HT erhielten, die Aufrechterhaltung der Bronchokonstriktion bzw. die Wirksamkeit der Prostaglandine während dieser Zeit durch abwechselnde Injektionen von Isoproterenol (0,1 oder 0,3 $\mu\text{g/kg}$) und PGE_2 (2,0 oder 5,0 $\mu\text{g/kg}$) und $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1,0 $\mu\text{g/kg}$) in 1/2ständigen Abständen kontrolliert.

Die Tabellen 4 und 5 enthalten die 2 Stunden nach α -Methyltyrosin erhaltenen Reaktionen im Vergleich zu denen vor der α -Methyltyrosin-Injektion.

Tabelle 4

Einfluß von α -Methyltyrosin auf die PGE_2 -Wirkung

Zahl der Tiere	PGE_2 $\mu\text{g/kg}$	proz. Hemmung der 5-HT-Bronchokonstriktion vor	2 h nach α -Methyltyrosin
3	2,0	7	16
		4	15
		11	13
3	5,0	24	21
		13	17
		22	19

Tabelle 5

Einfluß von α -Methyltyrosin auf die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Wirkung

A. Am normalen Bronchotonus

Zahl der Tiere	$\text{PGF}_{2\alpha}$ $\mu\text{g/kg}$	Druckanstieg mm H_2O	
		vor	2 h nach α -Methyltyrosin
1	1,0	10	15
		16	22
3	2,0	6	0
		14	21
3	5,0	23	28
		12	11
		15	21

B. Am erhöhten Bronchotonus (5-HT)

1	1,0	13	17
		10	13
3	2,0	13	10
		11	27
2	5,0	24	37
		26	57

Nach der Injektion von α -Methyltyrosin trat an zwei Katzen mit normalem Bronchotonus zunächst eine kurzdauernde Erhöhung des Beatmungsdrucks auf (21 mm H_2O), der im weiteren Versuchsverlauf gegenüber dem Ausgangsdruck um 6 - 8 mm H_2O erhöht blieb. Bei der dritten Katze war der Beatmungsdruck nach α -Methyltyrosin zunächst um 10 mm H_2O erhöht und blieb danach gegenüber dem Ausgangsdruck um 3 mm H_2O vermindert. Am durch Infusion von 5-HT erhöhten Beatmungsdruck trat nach Zufuhr von α -Methyltyrosin eine kurzdauernde Drucksenkung um 17 - 30 mm H_2O auf. Er blieb gegenüber dem Beatmungsdruck vor der α -Methyltyrosin-Applikation um 7 - 20 mm H_2O vermindert.

Aus den Werten für die niedrigere PGE_2 -Dosis könnte auf eine Steigerung der bronchodilatatorischen Wirkung durch α -Methyltyrosin geschlossen werden, was aber auf die für die höhere Dosis erhaltenen Werte nicht zutrifft.

Die bronchokonstriktorische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am erhöhten Bronchotonus erschien nach α -Methyltyrosin gesteigert. Diese zum Teil erhebliche Verstärkung der Wirkung höherer Dosen wurde bei den Versuchen am normalen Bronchotonus nicht beobachtet.

b. Guanethidin

In vier Versuchen wurde geprüft, ob die hemmende Wirkung von PGE_2 während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion durch Applikation von Guanethidin beeinflusst wird.

Je ein Tier erhielt 5,0 bzw. 10,0 mg/kg Guanethidin, die beiden anderen 2,0, 3,0 und 5,0 mg/kg, so daß bei ihnen eine Gesamtdosierung von 2,0 5,0 und 10,0 mg/kg Guanethidin vorlag. Durch Vergleich der Wirksamkeit von Tyramin (0,05 mg/kg) am arteriellen Blutdruck vor und jeweils 15 Minuten nach der Applikation von Guanethidin wurde dessen Wirkung kontrolliert. Die pressorische Wirkung von Tyramin war bereits nach der Dosis von 2,0 mg/kg Guanethidin deutlich abgeschwächt.

Die Injektion von PGE_2 (0,5 - 2,0 $\mu\text{g/kg}$) erfolgte vor der ersten Zufuhr von Guanethidin und 10 Minuten nach der Tyramin-Injektion. Die Wirkung von PGE_2 wurde durch Guanethidin nicht beeinflusst (s. Tab. 6).

Tabelle 6
Einfluß von Guanethidin auf die PGE_2 -Wirkung

Zahl der Tiere	PGE ₂ µg/kg	proz. Hemmung der 5-HT-Bronchokonstriktion			
		vor	nach Guanethidin		
			2,0	5,0	10,0 mg/kg
4	0,5	5			8
		8		8	
		7	4	8	8
		9	6	7	6
		11			17
4	1,0	9		10	
		13	10	10	11
		12	10	13	15
		19			18
4	2,0	19		18	
		19	12	14	15
		23	20	20	16

c. Reserpin

Bei den mit Reserpin vorbehandelten Tieren wurde vor der Infusion von 5-HT oder Carbachol zunächst die Entleerung der Noradrenalin-Speicher durch die abgeschwächte pressorische Wirkung von Tyramin (0,05 mg/kg) und die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber exogen zugeführtem Noradrenalin (0,5 µg/kg) am arteriellen Blutdruck überprüft.

PGE₂ (0,1 - 5,0 µg/kg) hemmte die durch 5-HT induzierte Bronchokonstriktion in den drei hierzu unternommenen Versuchen stärker als bei den nicht vorbehandelten Tieren mit unbeeinflusstem Sympathikotonus (s. Abb. 3). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,01$ für die Dosen von 0,5 - 2,0 µg/kg und $p < 0,02$ für die Dosis von 5,0 µg/kg).

Eine eindeutig gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber der hemmenden Wirkung von PGE₂ an der durch Carbachol induzierten Bronchokonstriktion konnte bei der gleichen Anzahl mit Reserpin vorbehandelter Tiere nicht nachgewiesen werden.

d. Cocain

In den Versuchen, in denen die Möglichkeit einer Beeinflussung der Prostaglandin-Wirkung durch Cocain geprüft werden sollte, wurde den Katzen 1,0 mg/kg Cocain.HCl langsam i.v. injiziert. Die Wirksamkeit dieser Dosis wurde in insgesamt vier Versuchen durch die Verstärkung der pressorischen Wirkung von Noradrenalin (0,25 µg/kg), das 10 Minuten vor und 20 Minuten nach der Cocain-Applikation injiziert wurde, nachgewiesen. Analog wurde die Wirkung einer submaximalen Dosis des jeweiligen Prostaglandins vor und nach der Zufuhr von Cocain miteinander verglichen.

Die bronchodilatatorische Wirkung von PGE₂ (0,5 - 2,0 µg/kg) während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion war bei zwei Katzen nicht verändert und bei zwei weiteren abgeschwächt.

Die bronchokonstriktorischen Wirkungen von PGE₂ (1,0 - 5,0 µg/kg, 3 Versuche) und von PGF_{2α} (1,0 - 5,0 µg/kg, 4 Versuche) am normalen Bronchotonus blieben unverändert.

e. Phentolamin

Insgesamt 16 Katzen erhielten vor und drei Minuten nach Phentolamin (0,5 mg/kg) Prostaglandin. Phentolamin hatte keinen Einfluß auf die Hemmung der 5-HT-Wirkung durch PGE_2 (0,5 - 2,0 $\mu\text{g/kg}$, 4 Versuche).

Die bronchokonstriktorische Wirkung von PGE_2 (2,0 $\mu\text{g/kg}$) während der mit 5-HT induzierten Bronchokonstriktion (1 Versuch, s. Abb. 4) und am normalen Bronchotonus (3 Versuche) blieb ebenso wie die von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1,0 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$, 8 Versuche) voll erhalten.

f. Propranolol

In den Versuchen zur Beeinflussung der Prostaglandin-Wirkung durch β -adrenerge Blockade wurden die Prostaglandin-Injektionen ebenfalls drei Minuten nach der Applikation von Propranolol (0,3 mg/kg) wiederholt.

Die bronchodilatatorische Wirkung von PGE_2 (1,0 - 5,0 $\mu\text{g/kg}$) während der durch 5-HT oder Carbachol induzierten Bronchokonstriktion wurde bei fünf Katzen nicht beeinflußt, während bei drei anderen eine leichte Abschwächung und in einem Fall eine Verstärkung zu beobachten waren. Die bronchokonstriktorische Wirkung von PGE_2 (2,0 $\mu\text{g/kg}$) am normalen Bronchotonus wurde durch Propranolol in drei Versuchen verstärkt (Abb. 7, Tab. 7), während in der Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1,0 - 5,0 $\mu\text{g/kg}$) bei insgesamt fünf Katzen keine Veränderung eintrat.

Tabelle 7

Einfluß von Propranolol auf die PGE_2 -Wirkung am normalen Bronchotonus

PGE_2 $\mu\text{g/kg}$	Druckanstieg mm H_2O	
	vor	nach Propranolol
2,0	9	38
2,0	0	11
2,0	11	31

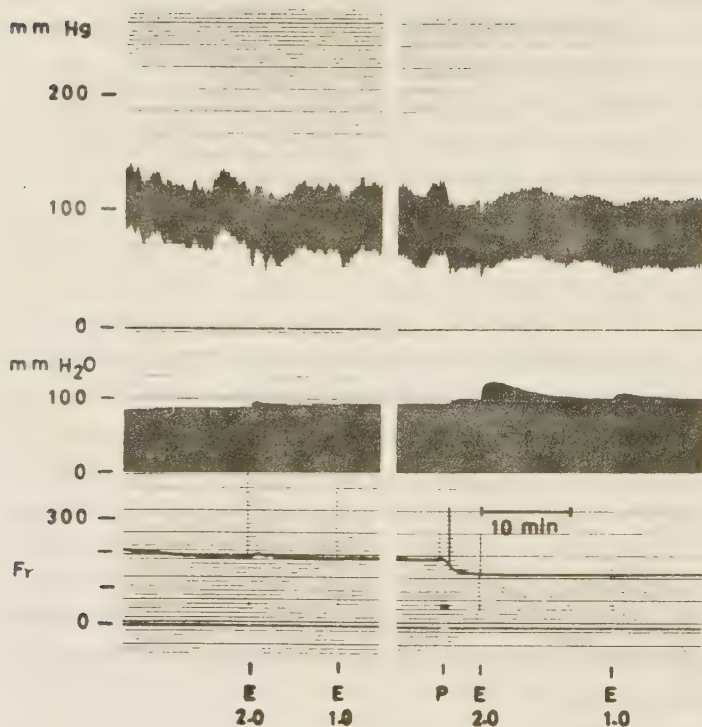


Abb.7 Verstärkung der konstriktorischen Wirkung von PGE₂ am normalen Bronchotonus durch Propranolol (Katze ♀ 3,2 kg, Atemvolumen 81 ml, Beatmungsdruck 87 mm H₂O)

oben: arterieller Blutdruck (mmHg), Mitte: Beatmungsdruck (mmH₂O), unten: Herzfrequenz (Fr) /min
Zwischen den beiden Kurvenabschnitten lag ein Zeitraum von 15 Minuten.

E: PGE₂, Dosis in µg/kg, P: Propranolol 0,3 mg/kg

2. Ganglienblockade

Der Einfluß einer Ganglienblockade auf die Prostaglandin-Wirkung wurde an insgesamt 15 Katzen geprüft. Hierzu wurden die Prostaglandine vor und 20 Minuten nach der i.v.-Applikation von Chlorisondamin (0,5 mg/kg) injiziert.

Die Wirkung von PGE_2 (0,5 - 5,0 $\mu\text{g/kg}$) blieb sowohl während der durch 5-HT (5 Versuche) als auch während der durch Carbachol (3 Versuche) induzierten Bronchokonstriktion erhalten. Ebenso wurde die konstriktorische Wirkung von PGE_2 (2,0 $\mu\text{g/kg}$, 2 Versuche) und die von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2,0 - 5,0 $\mu\text{g/kg}$, 5 Versuche) nicht beeinflusst.

3. Atropin

Vier Tiere erhielten nach der Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2,0 - 5,0 $\mu\text{g/kg}$) Atropin (0,1 mg/kg). Die nach 10 Minuten wiederholten $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gaben waren in ihrer bronchokonstriktorischen Wirksamkeit unverändert.

4. Tripelennamin

Zur Klärung der Frage, ob $\text{PGF}_{2\alpha}$ seine bronchokonstriktorische Wirkung über eine Histamin-Freisetzung entfaltet, wurde vier Katzen Tripelennamin-Hydrochlorid (2,0 mg/kg) injiziert. $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1,0 - 5,0 $\mu\text{g/kg}$) wurde vor und 10 Minuten nach dieser Injektion appliziert; es trat keine Wirkungshemmung auf.

5. Indomethacin

Der Einfluß von Indomethacin auf die Prostaglandin-Wirkung wurde an acht Katzen geprüft. Mit einer Ausnahme, in der lediglich die niedrigste Indomethacin-Dosis verabfolgt wurde, erhielten die Tiere Indomethacin in steigender Dosierung von 2,0, 3,0 und 5,0 mg/kg, so daß eine Gesamtdosierung von 2,0, 5,0 und 10,0 mg/kg vorlag. Die Prostaglandine wurden vor der ersten und jeweils 15 Minuten nach den folgenden Indomethacin-Gaben injiziert.

Nach der Injektion von Indomethacin selber trat am durch 5-HT erhöhten Beatmungsdruck eine kurzdauernde Drucksteigerung auf, die von einer ebenfalls nur geringen und kurzfristigen Senkung gefolgt wurde.

Bei normalem Beatmungsdruck hatte Indomethacin keine oder eine schwache drucksteigernde Wirkung.

Die Empfindlichkeit gegen die bronchodilatorische Wirkung von PGE_2 (0,5 - 2,0 $\mu\text{g/kg}$) während der durch 5-HT induzierten Bronchokonstriktion wurde in fünf Versuchen durch Indomethacin dosisabhängig gesteigert (Abb. 8).

In den drei an Tieren mit normalem Bronchotonus durchgeführten Versuchen trat nach Indomethacin (2,0 mg/kg) eine Verstärkung der bronchokonstriktiven Wirksamkeit von PGE_2 (1,0 - 2,0 $\mu\text{g/kg}$) und $\text{PGF}_{2\alpha}$ (0,5 - 2,0 $\mu\text{g/kg}$) auf, die durch Erhöhung der Indomethacin-Dosis auf 5,0 und 10,0 mg/kg nicht wesentlich verbessert wurde (Abb. 9). Die in Abbildung 9 dargestellte Verstärkung der Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch Indomethacin trifft für PGE_2 in gleichem Maße zu.

D. Wirkung der beiden Prostaglandine auf den Kreislauf

Der Einfluß von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf die Herzfrequenz bestand bei der Mehrzahl der Tiere mit unbeeinflusstem Bronchotonus in einer dosisabhängigen, geringen Frequenzsteigerung (Abb. 1a). Dieser Effekt war bei den Tieren, die 5-HT (Abb. 2), Carbachol oder Histamin erhielten, nur selten zu beobachten.

Am arteriellen Blutdruck wirkte PGE_2 in der Regel depressorisch; auch diese Wirkung war bei Tieren, bei denen eine Bronchokonstriktion induziert worden war, weniger deutlich ausgeprägt (Abb. 4 und Abb. 1a). $\text{PGF}_{2\alpha}$ war vorwiegend schwach pressorisch wirksam (Abb. 1a); gelegentlich traten jedoch auch kurzdauernde, biphasische Effekte auf (Abb. 5).

Die Wirkung der beiden Prostaglandine auf den zentralen Venendruck wurde an sechs Katzen untersucht. PGE_2 bzw. $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde dabei wie in den Versuchen zur Prüfung der Dosis-Wirkungsbeziehungen in steigenden Dosen von 0,05 - 20,0 $\mu\text{g/kg}$ injiziert, wobei auch hier zum Vergleich nach jeder zweiten Prostaglandin-Gabe Isoproterenol (0,1 oder 0,3 $\mu\text{g/kg}$) injiziert wurde. Der zentrale Venendruck wurde durch PGE_2 (2,0 - 20,0 $\mu\text{g/kg}$) bzw. $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1,0 - 20,0 $\mu\text{g/kg}$) nur unwesentlich beeinflusst (Abb. 1a).

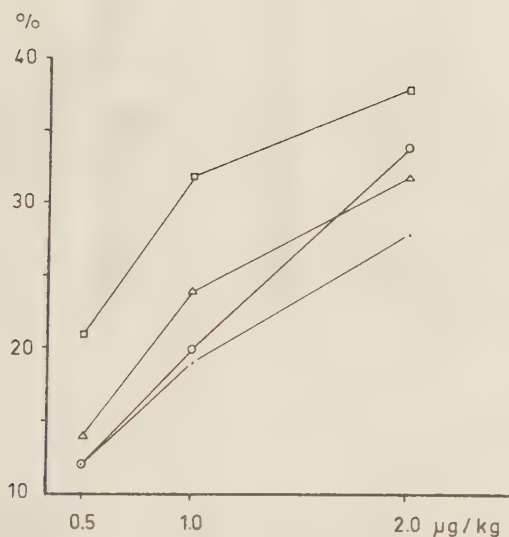


Abb.8 Einfluß von Indomethacin auf die broncho-
dilatorische Wirkung von PGE_2 während der durch
5-HT induzierten Bronchokonstriktion, Mittel-
werte von 5 Tieren, — Kontrollen,
○ — ○ nach 2,0 mg/kg, Δ — Δ nach 5,0 mg/kg
□ — □ nach 10,0 mg/kg Indomethacin

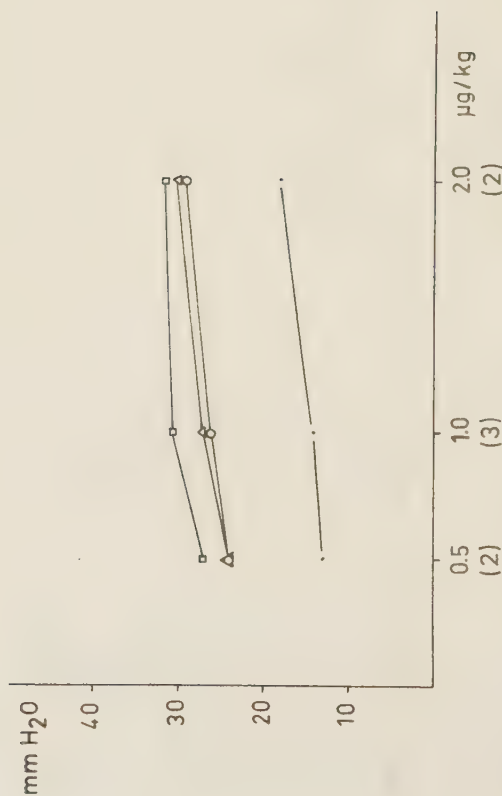


Abb. 9 Einfluß von Indomethacin auf die Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am normalen Bronchotonus. • — Kontrolle, ◻ — nach 5,0 mg/kg, ◻ — nach 10,0 mg/kg Indomethacin, Δ — nach 20,0 mg/kg Indomethacin. Die Anzahl der Einzelversuche je Dosis ist in Klammern angegeben.

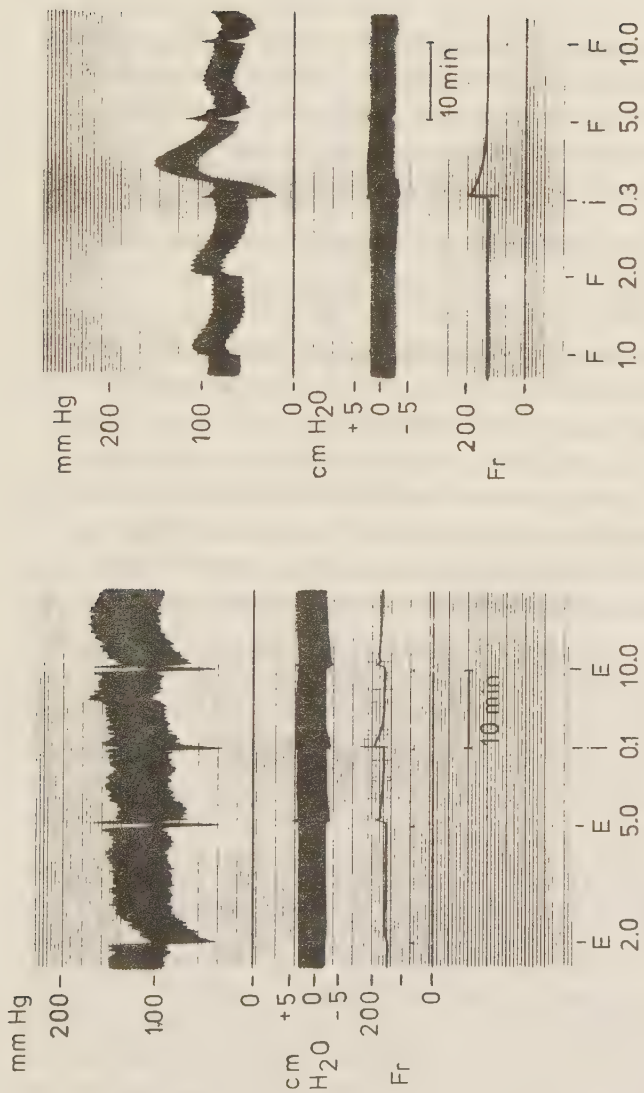


Abb. 10 Wirkung von PGE₂ und PGF₂α auf den Kreislauf. Die Tiere waren mit Succinylcholin relaxiert und wurden beatmet. oben: arterieller Druck (mm Hg), Mitte: zentraler Venendruck (cm H₂O), unten: Herzfrequenz (Fr) / min. E: PGE₂, F: PGF₂α, I: Isoproterenol, Dosis-Angaben unter der Abszisse in µg/kg

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollten die Wirkungen von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus der Katze gegeneinander abgegrenzt und die bestehenden Dosis-Wirkungsbeziehungen dargelegt werden. Daneben sollte geprüft werden, ob diese Wirkungen durch Eingriffe in das autonome Nervensystem oder in die endogene Prostaglandin-Synthese beeinflußt werden.

A. Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus

1. Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ am normalen Bronchotonus

PGE_2 (0,5 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) bewirkte bei den Tieren, bei denen der Bronchotonus nicht durch Zufuhr einer konstriktorisch wirksamen Substanz gesteigert worden war, stets eine geringe Bronchokonstriktion.

Dieses Ergebnis stimmt überein mit der Beobachtung von Main (1964), wonach auch PGF_1 den Aufblähungswiderstand der Lungen bei der Katze steigert. Der Befund von Villanueva et al (1972), die selbst in einer Dosierung von 30,0 $\mu\text{g/kg}$ PGE_2 entweder keine Beeinflussung des Beatmungsdrucks oder eine Senkung des erhöhten Ausgangsdrucks feststellten, kann dagegen nicht bestätigt werden.

$\text{PGF}_{2\alpha}$ (0,1 - 50,0 $\mu\text{g/kg}$) war am nicht beeinflussten Bronchialmuskel stärker konstriktorisch wirksam als PGE_2 . Die relative Wirksamkeit betrug in mittleren Dosen annähernd 2 : 1.

Ein Anstieg des Bronchialwiderstands bzw. des Trachealdrucks nach intravenöser Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde auch Änggard und Bergström (1963) und Villanueva et al (1972) bei der Katze beobachtet.

Ebenso wie Änggard und Bergström (1963) vermutete auch Main (1964), daß die Erhöhung des Beatmungswiderstands durch das jeweils geprüfte Prostaglandin sekundär durch eine Blutfülle der Lungen und einer damit verbundenen scheinbaren Verminderung des Bronchialvolumens entstanden sein könnte.

Untersuchungen über die Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf das pulmonale Gefäßbett der Katze liegen nicht vor. Jedoch tritt beim Hund nach intravenöser Applikation von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Gefäßbett der Lungen keine

signifikante Veränderung ein (Alpert et al 1972 a, b).

Wie die eigenen Versuche gezeigt haben, wird der zentrale Venendruck bei der Katze durch die bereits bronchokonstriktorisch wirksamen Dosen von $0,5 - 1,0 \mu\text{g/kg}$ PGE_2 oder $\text{PGF}_{2\alpha}$ nicht beeinflusst. Demnach kann die beobachtete Erhöhung des Beatmungsdruks auf eine direkte bronchokonstriktorische Wirkung der beiden Prostaglandine zurückgeführt werden.

Die bei zwei Katzen mit gestörter Trächtigkeit beobachtete erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der bronchokonstriktorischen Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ sei im Hinblick auf die Bedeutung der Prostaglandine für das Einsetzen der Wehentätigkeit und die Induktion eines therapeutischen Aborts erwähnt (für Literaturangaben zu diesem Themenbereich muß auf die Monographie von Horton 1972 verwiesen werden). Es erscheint jedoch fraglich, ob zwischen diesen beiden Befunden tatsächlich eine Verbindung besteht.

2. Wirkung von PGE_2 am erhöhten Bronchotonus

Die durch 5-HT induzierte Bronchokonstriktion wurde durch PGE_2 ($0,05 - 10,0 \mu\text{g/kg}$) in der Mehrzahl der Versuche dosisabhängig gehemmt. Bei einzelnen Tieren trat dagegen nach Injektion von PGE_2 ($0,5 - 5,0 \mu\text{g/kg}$) ein konstriktorischer Effekt auf.

Beide Beobachtungen stimmen mit den Versuchsergebnissen anderer Autoren überein. So wurde auch der durch 5-HT kontrahierte Trachealmuskel der Katze (Khairallah et al 1967) und der des Hundes (Türker und Khairallah 1969) durch PGE_1 relaxiert und die durch 5-HT induzierte Bronchokonstriktion beim Meerschweinchen durch PGE_2 gehemmt (Rosenthale et al 1968).

Eine bronchokonstriktorische Antwort auf die Zufuhr von PGE_2 beobachteten Piper und Vane (1969 a) am isolierten Trachealmuskel vom Meerschweinchen und Mathé et al (1971 a) am isolierten Bronchialmuskel des Menschen, bei denen PGE_2 in der Regel eine Relaxation herbeiführt.

Eine Erklärung für diese innerhalb einer Spezies auftretenden Wirkungsunterschiede könnten wahrscheinlich Versuche bringen, in denen gleichzeitig mit der Bestimmung der Wirkungsart und -intensität eines exogen zugeführten Prostaglandins auch die Bestimmung seiner endogenen Konzentration durchgeführt wird.

Am durch Infusion von Carbachol erhöhten Bronchotonus war PGE_2 in einem Dosisbereich von 0,5 bis 50,0 $\mu\text{g/kg}$ bronchodilatorisch wirksam.

Die gleiche Beobachtung machten Rosenthale et al (1971) und Villanueva et al (1972) an der durch i.v.-Zufuhr von Neostigmin bzw. Phospholinjodid induzierten Bronchokonstriktion der Katze.

Die eigenen Untersuchungen haben gezeigt, daß PGE_2 bei der Katze gegenüber einer cholinergen Bronchokonstriktion geringere hemmende Wirksamkeit besitzt als gegenüber einer durch 5-HT induzierten Erhöhung des Bronchotonus. Am isolierten Trachealmuskel des Hundes hemmte PGE_1 ebenfalls die Wirkung von Acetylcholin weniger stark als die von 5-HT (Türker und Khairallah 1969).

Der durch Infusion von Histamin erhöhte Beatmungsdruck blieb nach Injektion von PGE_2 (2,0 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) unverändert. Beim Meerschweinchen und beim Affen wurde dagegen eine Hemmung der Histamin-Wirkung durch PGE_1 und PGE_2 beobachtet (Main 1964; Rosenthale et al 1968, 1970 b,). An der isolierten Trachealmuskulatur der Katze war Histamin selber unwirksam (Main 1964).

An isolierten Meerschweinchen-Lungen stellten Aarsen und Zeegers (1972) fest, daß wiederholte Histamingaben zu einer Anhäufung von Flüssigkeit in den Lungen führt, die nach ihrer Annahme hauptsächlich in den interstitiellen Räumen stattfindet. Auch bei zwei der Katzen, die in der vorliegenden Versuchsreihe eine Histamin-Infusion erhalten hatten, wurde nach Versuchsende ein Ödem der Zwerchfellappen diagnostiziert.*

Obwohl nach einzelnen Histamin-Injektionen ein reversibler Anstieg im Beatmungsdruck beobachtet wurde, andererseits aber auch Isoproterenol trotz hoher Dosierung nur einen geringen Druckabfall herbeiführte, ist fraglich, ob in diesen Versuchen tatsächlich eine dem stark erhöhten Beatmungsdruck entsprechende Bronchokonstriktion eingetreten war. Da aber PGE_2 den Anstieg im Beatmungsdruck nach einzelnen Histamin-Injektionen und auch unmittelbar

* Herrn Prof. Dr. K. Dämmrich und den Mitarbeitern der Fachrichtung Veterinär-Pathologie danke ich für die Erhebung der pathologischen Befunde.

nach Beginn der Infusionen nicht hemmte, kann dennoch angenommen werden, daß PGE_2 die Wirkung von Histamin auf die Bronchialmuskulatur der Katze nicht beeinflußt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß PGE_2 bei der Katze neben seiner bronchodilatorischen auch -konstriktorische Eigenschaften besitzt. $\text{PGF}_{2\alpha}$ ist dagegen auch am erhöhten Bronchotonus konstriktorisch wirksam. In der Empfindlichkeit gegenüber exogen zugeführten Prostaglandinen bestehen große individuelle Unterschiede.

B. Wechselbeziehungen mit dem autonomen Nervensystem

Da die Prostaglandine als Regulatoren der sympathischen und parasympathischen neuromuskulären Transmission angesehen werden (Hedqvist 1970, 1972 a, b; Wennmalm 1971; Wennmalm und Hedqvist 1971), wurde geprüft, ob zwischen der Wirkung der Prostaglandine auf die glatte Muskulatur der Atemwege und dem autonomen Nervensystem eine Wechselbeziehung besteht.

Die Versuche zur Beeinflussung der Wirkung der beiden Prostaglandine über einen Eingriff in den Noradrenalin-Stoffwechsel durch Injektion von α -Methyltyrosin oder Guanethidin brachten zum Teil variable Ergebnisse. Sie deuten - insbesondere unter Berücksichtigung der jeweiligen Eigenwirkung von α -Methyltyrosin - jedoch nicht darauf hin, daß zwischen der adrenergen Kontrolle des Bronchotonus und der Wirkung der Prostaglandine auf die glatte Muskulatur der Atemwege eindeutige und spezifische Wechselbeziehungen bestehen.

Nach Vorbehandlung mit Reserpin wurde dagegen eine Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber der bronchodilatorischen Wirkung von PGE_2 während der 5-HT-Bronchokonstriktion beobachtet. Der Befund von Rosenthale et al (1968), wonach Reserpin beim Meerschweinchen keinen Einfluß auf die bronchodilatorische Wirkung von PGE_2 hatte, trifft somit für die Katze nicht zu. Nachdem die durch α -Methyltyrosin induzierte Noradrenalin-Verarmung und die Blockade postganglionärer sympathischer Neuronen durch Guanethidin keinen eindeutigen Einfluß auf die Wirkung von PGE_2 hatte, diese aber nach Hemmung der endogenen Prostaglandin-Synthese durch Indomethacin deutlich gesteigert war,

erscheint es möglich, daß Reserpin neben seiner sympatholytischen Wirkung auch einen Einfluß auf die endogene Prostaglandin-Synthese oder -Freisetzung hat. Gandini et al (1972) wiesen eine solche Wirkung von Reserpin am isolierten Colon des Meerschweinchens nach, in dem die Prostaglandin-Freisetzung, - die auf transmurale Stimulation hin erfolgte -, nach Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin gehemmt war. Dieser Effekt beruhte nicht auf dem verminderten Noradrenalin-Gehalt des Gewebes, da auch nach Zufuhr von exogenem Noradrenalin weiterhin die Prostaglandin-Freisetzung unterblieb. Demnach könnte angenommen werden, daß die Verstärkung der Wirkung von exogen zugeführtem PGE_2 durch die Hemmung der Freisetzung endogenen Prostaglandins herbeigeführt wurde. Bei den mit Reserpin vorbehandelten Katzen waren aber zur Erzeugung einer Bronchokonstriktion höhere 5-HT-Dosen nötig und der Anstieg des Beatmungsdrucks geringer als bei der Mehrzahl der nicht vorbehandelten Tiere. Es erscheint demnach auch denkbar, daß die Verstärkung der PGE_2 -Effekte auf eine weniger stark ausgeprägte Bronchokonstriktion zurückzuführen ist.

Die Applikation von Cocain hatte keinen Einfluß auf die Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$. Das weist ebenfalls darauf hin, daß die Prostaglandin-Wirkung unabhängig von der adrenergen Versorgung der Bronchialmuskulatur abläuft.

Nach Phentolamin trat in der Wirkung der beiden Prostaglandine keine Veränderung auf. Auch am isolierten Bronchialmuskel des Menschen wurde nach α -adrenerge Blockade mit Phentolamin (Mathé et al 1971 a) oder Phenoxybenzamin (Sheard 1968) die Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ nicht gehemmt. Demnach sind α -adrenerge Rezeptoren nicht an der bronchokonstriktorischen Wirkung der Prostaglandine beteiligt.

Die bronchodilatorische Wirkung von PGE_2 wurde durch Propranolol nicht deutlich gehemmt. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Befunden anderer Autoren, nach denen β -adrenerge Blockade die hemmende Wirkung von PGE_1 und PGE_2 auf die Tracheal- und Bronchialmuskulatur verschiedener Tierarten und des Menschen in vitro und in vivo nicht beeinflusst (Rosenthale et al 1968, 1970 b; Sheard 1968; James 1969; Türker und Khairallah 1969; Adolphson und

Townley 1970). Ebenso wurde der isolierte und durch 5-HT kontrahierte Trachealmuskel der Katze auch nach Zufuhr von Propranolol durch PGE_1 relaxiert (Khairallah 1967); die Hemmung der cholinerg durch Neostigmin induzierten Bronchokonstriktion durch PGE_2 -Aerosol blieb nach Propranolol erhalten (Rosenthale et al 1971).

In den vorliegenden Versuchen wurde die Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch Propranolol nicht verändert. Auch am isolierten Bronchialmuskel des Menschen hatte Propranolol keinen Einfluß auf die konstriktorische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Mathé et al 1971 a). Beim Meerschweinchen trat jedoch nach Propranolol eine Wirkungssteigerung ein (James 1969).

Eine Verstärkung der Wirkung wurde in den vorliegenden Versuchen für die am normalen Bronchotonus nach Injektion von PGE_2 auftretende Bronchokonstriktion beobachtet. Die Steigerung der Effekte verschiedener bronchokonstriktorisch wirksamer Substanzen durch β -adrenerge Blockade wurde bei Meerschweinchen, Ratten, Hunden und Katzen nachgewiesen und auf die Hemmung der bronchodilatatorischen Wirkung reflektorisch freigesetzter Catecholamine zurückgeführt (Collier et al 1965; McCulloch et al 1967 a, b; Douglas 1973). Auch beim Menschen ist das Manifestwerden einer latenten Neigung zu Bronchospasmen nach Applikation von β -Adrenolytika bekannt (Frey und Kaergaard Nielsen 1967). Selbst bei gesunden Versuchspersonen trat nach Applikation von Propranolol eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes ein (McNeill und Ingram 1966). Dieser Effekt war bei Patienten mit Asthma wesentlich stärker ausgeprägt, bei denen nach Inhalation oder i.v.-Injektion von Propranolol eine deutliche Verminderung des forcierten expiratorischen Volumens beobachtet wurde (McNeill 1964; Beumer 1967). Die Erklärung für die Verstärkung der bronchokonstriktorischen Wirkung von PGE_2 ist demnach eher in der Begünstigung bronchokonstriktorischer Effekte durch β -adrenerge Blockade als in einer spezifisch synergistischen Wirkung zwischen Propranolol und PGE_2 zu suchen.

Ganglienblockade mit Chlorisondamin hemmte die Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus der Katze nicht. Auch Rosenthale et al (1968, 1971)

stellten beim Affen und bei der Katze nach Zufuhr von Hexamethonium keine Veränderung in der Wirkung von PGE_2 fest.

Cholinerge Blockade mit Atropin hatte in den beschriebenen Versuchen keinen Einfluß auf die Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$. Die gleiche Beobachtung machten Sweatman und Collier (1968) und Mathé et al (1971 a) am isolierten Bronchialmuskel des Menschen. Die konstriktorische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ läuft demnach nicht über eine Beteiligung cholinерger Rezeptoren ab.

Ebenso wirkt $\text{PGF}_{2\alpha}$ nicht indirekt über eine Histamin-Freisetzung. Die Zufuhr des Antihistaminikums Tripelennamin beeinflusste die Wirksamkeit von $\text{PGF}_{2\alpha}$ nicht. Am isolierten Bronchialmuskel des Menschen wurde die durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierte Kontraktion durch Mepyramin nicht unterbunden (Sweatman und Collier 1968).

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der zur Beeinflussung der Prostaglandin-Wirkung unternommenen Versuche ergibt, daß die Prostaglandine ihre Wirkung an der Bronchialmuskulatur der Katze weitgehend unabhängig von der vegetativen Innervation entfalten und daß die bronchokonstriktorische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auch nicht über eine Histamin-Freisetzung ausgelöst wird.

C. Einfluß von Indomethacin auf die Wirkung von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$

In den vorliegenden Versuchen war nach Hemmung ihrer endogenen Synthese die Wirkung beider Prostaglandine verstärkt.

Die Empfindlichkeit der zur Prüfung von Prostaglandin-Konzentrationen im "bioassay" verwendeten isolierten Organe war nach dem Einwirken von Indomethacin gegenüber exogen zugeführtem PGE_2 erhöht (Ferreira et al 1971).

Der Ruhe-Tonus des isolierten Kaninchen-Jejunums und die in ihm stattfindende kontinuierliche Prostaglandin-Freisetzung fielen nach Zusatz von Indomethacin progressiv ab (Ferreira et al 1972). Eine Erschlaffung des isolierten Muskelstreifens vom Magen der Ratte und des Küken-Rektums durch Indomethacin bei gleichzeitiger Steigerung der Antworten auf exogenes Prostaglandin wurde von Eckenfels und Vane (1972) beschrieben und auf eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese zurückgeführt. Schließlich wurde auch der Tonus des isolierten

Trachealmuskels vom Meerschweinchen durch Indomethacin vermindert (Farmer et al 1972).

Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß die intramurale Bildung von Prostaglandinen für die Aufrechterhaltung des Tonus der glatten Muskulatur verantwortlich ist.

Die Frage, ob die gesteigerte Wirksamkeit von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ nach Hemmung ihrer endogenen Synthese aus einer erhöhten Empfindlichkeit spezifischer Prostaglandin-empfindlicher Strukturen resultiert, muß offen bleiben. Es ist aber auch eine physiologische Wechselbeziehung zwischen PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ denkbar. Danach würde die Hemmung ihrer Biosynthese die regulatorische Freisetzung des jeweils antagonistisch wirkenden Prostaglandins verhindern und somit die Wirkung des exogen zugeführten Prostaglandins begünstigen.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen zur Wirkung der Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ auf den Bronchotonus wurden an 87 männlichen und weiblichen Katzen in Chloralose-Narkose durchgeführt.

Nach beidseitiger Vagotomie und vollständiger Muskelrelaxation durch Infusion von Succinylcholin wurden die Tiere durch eine Dale-Schuster-Atempumpe beatmet. Als Parameter für die Veränderungen im Bronchotonus wurde der Beatmungsdruck bei konstantem Atemvolumen abgeleitet.

Am normalen Bronchotonus der Katze wirkten PGE_2 (0,5 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) und $PGF_{2\alpha}$ (0,1 - 50,0 $\mu\text{g/kg}$) regelmäßig schwach bronchokonstriktorisches. PGE_2 besaß dabei annähernd 50 % der Wirksamkeit von $PGF_{2\alpha}$.

Die durch 5-HT induzierte Bronchokonstriktion wurde in der Regel durch PGE_2 (0,05 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) dosisabhängig gehemmt. In einigen Fällen wirkte PGE_2 jedoch auch hier bronchokonstriktorisches. Am durch Carbachol erhöhten Bronchotonus war PGE_2 (0,5 - 50,0 $\mu\text{g/kg}$) weniger stark bronchodilatorisch wirksam. Die Wirkung von Histamin wurde durch PGE_2 nicht gehemmt.

Vorbehandlung mit Reserpin steigerte die Empfindlichkeit gegen die bronchodilatorische Wirkung von PGE_2 während der 5-HT-Bronchokonstriktion. Injektion von α -Methyltyrosin, Guanethidin oder Cocain hatte keinen direkten Einfluß auf die Wirkung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$. Ebenso trat nach α -adrenerger Blockade mit Phentolamin und Ganglienblockade mit Chlorisondamin keine Veränderung in der Wirkung der beiden Prostaglandine auf.

Propranolol verstärkte die bronchokonstriktorisches Wirkung von PGE_2 am normalen Bronchotonus; es hatte keinen Einfluß auf seine bronchodilatorische Wirkung und auf die durch $PGF_{2\alpha}$ induzierte Bronchokonstriktion.

Atropin und Tripelennamin veränderten die Antwort auf $PGF_{2\alpha}$ nicht.

Nach Hemmung der endogenen Prostaglandin-Synthese durch Indomethacin war die Empfindlichkeit gegen die beiden Wirkungskomponenten von PGE_2 und gegen die bronchokonstriktorisches Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ erhöht.

Aus den vorliegenden Ergebnissen wird geschlossen, daß die Prostaglandine eine direkte Wirkung auf den Bronchialmuskel der Katze haben, die sie unabhängig von den Überträgerstoffen des autonomen Nervensystems entfalten.

Summary

Experiments concerning the effects of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on bronchial tone were performed in 87 cats of either sex, anesthetized by chloralose.

The cats were bilaterally vagotomized and completely relaxed by infusion of succinylcholine. Ventilation was by a Dale-Schuster pump at a constant tidal volume; changes in the endotracheal pressure could thus be used as indicator for alterations in bronchial tone.

In cats with normal bronchial tone PGE_2 (0,5 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$) and $PGF_{2\alpha}$ (0,1 - 50,0 $\mu\text{g/kg}$) induced slight bronchoconstriction, the ratio of activity being about 1 : 2.

Bronchoconstriction induced by infusion of 5-HT was dose-dependently inhibited by PGE_2 (0,05 - 10,0 $\mu\text{g/kg}$), but also constrictory effects were observed. Against carbachol-induced bronchoconstriction PGE_2 (0,5 - 50,0 $\mu\text{g/kg}$) was less effective and against histamine, it proved to be without effect.

Pretreatment with reserpine augmented bronchodilator responses to PGE_2 in 5-HT-induced bronchoconstriction. α -Methyltyrosine, guanethidine or cocaine did not affect PGE_2 - and $PGF_{2\alpha}$ -activity, neither did phentolamine or chlorisondamine.

Bronchoconstriction by PGE_2 in normal bronchial tone was intensified by propranolol, which did not influence the bronchodilator action of PGE_2 or the bronchoconstrictor action of $PGF_{2\alpha}$.

Effects of $PGF_{2\alpha}$ were not altered by atropine or tripeleennamine.

Inhibition of endogenous prostaglandin-synthesis by indomethacin increased sensitivity to all effects of PGE_2 and to $PGF_{2\alpha}$.

Results obtained in this study indicate that prostaglandins act directly on bronchial muscle and that this effect is apparently independent of the autonomic innervation.

Literatur

- Aarsen, P.N. and A. Zeegers,
Effects of histamine, 5-hydroxytryptamine and bradykinin on the
vascular system of isolated lungs of the guinea pig and the in-
fluence of phenylbutazone on these effects.
Brit.J.Pharmacol. 45, 284 - 289 (1972)
- Adolphson, R.L., T.J. Kennedy, R.Reeb and R.G.Townley,
Effect of β -adrenergic blockade and prostaglandin $F_{2\alpha}$ on iso-
proterenol and theophylline bronchodilation.
J.Allergy 43, 176 - 177 (1969)
- Adolphson, R.L. and R.G.Townley,
A comparison of the bronchodilator activities of isoproterenol
and prostaglandin E_1 aerosols.
J.Allergy 45, 119 - 120 (1970)
- Änggård, E. and S. Bergström,
Biological effects of an unsaturated trihydroxy acid ($PGF_{2\alpha}$) from
normal swine lung.
Acta physiol. scand. 58, 1 - 12 (1963)
- Änggård, E. and B. Samuelsson,
Smooth muscle stimulating lipids in sheep lung.
Acta physiol. scand. 59, Suppl. 213, 170 (1963)
- Änggård, E.
The isolation and determination of prostaglandins in lungs of
sheep, guinea pig, monkey and man.
Biochem. Pharmacol. 14, 1507 - 1516 (1965)
- Änggård, E. and B. Samuelsson,
Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea pig
lung.
J.biol. Chem. 240, 3518 - 3521 (1965)
- Änggård, E., K. Green and B. Samuelsson,
Synthesis of tritium-labelled prostaglandin E_2 and studies on its
metabolism in guinea pig lung.
J.biol.Chem. 240, 1933 - 1940 (1965)
- Alabaster, V.A. and Y.S. Bakhle,
The release of biologically active substances from isolated lungs
by 5-hydroxytryptamine and tryptamine.
Brit.J.Pharmacol. 40, 582 P - 583 P (1970)
- Alanko, K. and H. Poppius,
Anticholinergic blocking of prostaglandin-induced bronchocon-
striction.
Brit. med. J. 1973, 1, 294

- Alpert, J.S., F.W.Haynes, P.A.Knutson, J.E.Dalen und L.Dexter,
Prostaglandins and the pulmonary circulation.
Clin. Res. 20, 360 (1972 a)
- Alpert, J.S., F.W.Haynes, P.A.Knutson, J.E.Dalen und L.Dexter,
Prostaglandins and the pulmonary circulation.
Physiologist 15, 71 (1972 b)
- Ballantyne, A., R.L.Jones and A. Ungar,
The action of prostaglandins A₁ and A₂ on airway resistance
and compliance in the cat.
Brit.J.Pharmacol. 47, 630 P - 631 P (1973)
- Bergström, S. and J. Sjövall,
The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands.
Acta chem. scand. 14, 1963 - 1700 (1960 a)
- Bergström, S. and J. Sjövall,
The isolation of prostaglandin E from sheep prostate glands.
Acta chem. scand. 14, 1701 - 1705 (1960 b)
- Bergström, S., F.Dressler, L. Krabisch, R.Ryhage and J. Sjövall,
The isolation and structure of a smooth muscle stimulating
factor in normal sheep and pig lungs.
Ark.Kemi 20, 63 - 66 (1962)
- Bergström, S., R.Ryhage, B.Samuelsson and J. Sjövall,
The structures of prostaglandin E₁, F_{1 α} and F_{1 β} .
J.biol.Chem. 238, 3555 - 3564 (1963)
- Bergström, S., H. Danielsson and B. Samuelsson,
The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic
acid.
Biochim.biophys. Acta 90, 207 - 210 (1964)
- Bergström, S., A. Carlson and J.R. Weeks,
The prostaglandins: a family of biologically active lipids.
Pharmacol. Rev. 20, 1 - 48 (1968)
- Berry, P.A. and H.O.J.Collier,
Bronchoconstrictor action and antagonism of a slow reacting
substance from anaphylaxis of guinea-pig isolated lung.
Brit. J. Pharmacol. 23, 201 - 216 (1964)
- Berry, E.M., J.F.Edmonds and J.H.Wyllie,
Release of prostaglandin E₂ and unidentified factors from ven-
tilated lungs.
Brit.J.Surg. 58, 189 - 192 (1971)

- Beumer, H.J.
Inhalation of β -adrenergic blockers by asthmatics.
Lancet 1967, 2, 992
- Carlson, L.A., L.G.Ekelung and L.Orö,
Circulatory and respiratory effects of different doses of prostaglandin E_1 in man.
Acta physiol. scand. 75, 161 - 169 (1969)
- Chanh, P.H., M.Junstad and Å. Wennmalm,
Augmented noradrenaline release following nerve stimulation after inhibition of prostaglandin synthesis with indomethacin.
Acta physiol. scand. 86, 563 - 567 (1972)
- Clegg, C.P.
Antagonism by prostaglandins of the responses of various smooth muscle preparations to sympathomimetics.
Nature (Lond.) 209, 1137 - 1139 (1966)
- Collier, H.O.J., G.W.L.James and P.J.Piper,
Intensification by adrenalectomy or β -adrenergic blockade of the bronchoconstrictor action of bradykinin in the guinea-pig.
J.Physiol. (Lond.) 180, 13 P (1965)
- Collier, H.O.J. and W.J.F.Sweatman,
Antagonism by fenamates of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and of slow reacting substance on human bronchial muscle.
Nature (Lond.) 219, 864 - 865 (1968)
- Cuthbert, M.F.
The effect on airways resistance of prostaglandin E_1 administered by aerosol to healthy and asthmatic volunteers.
Fourth Intern.Congr.Pharmacol., Basle 14 - 18 July, Abstr.113 (1969 a)
- Cuthbert, M.F.
Effect on airways resistance of prostaglandin E_1 given by aerosol to healthy and asthmatic volunteers.
Brit. med.J. 1969, 4, 723 - 726 (1969 b)
- Cuthbert, M.F.
Bronchodilator activity of aerosols of prostaglandin E_1 and E_2 in asthmatic subjects.
Proc.roy.Soc.Med. 64, 15 - 16 (1971)

- Davies, B.N., E.W. Horton and P.G. Withrington,
The occurrence of prostaglandin E_2 in splenic venous blood of
the dog following splenic nerve stimulation.
J. Physiol. (Lond.) 188, 38 P - 39 P (1967)
- Douglas, J.S., M.W. Dennis, P. Ridgway and A. Bouhuys,
Airway constriction in guinea pigs: Interaction of histamine
and autonomic drugs.
J. Pharmacol. exp. Ther 184, 169 - 179 (1973)
- Eakins, K.
Prostaglandin antagonism by polymeric phosphates of phloretin
and related compounds.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 386 - 395 (1971)
- Eckenfels, A. and J.R. Vane,
Prostaglandins, oxygen tension and smooth muscle tone.
Brit. J. Pharmacol. 45, 451 - 462 (1972)
- Edmonds, F., E. Berry and J.H. Wyllie,
Release of prostaglandins caused by distension of the lungs.
Brit. J. Surg. 56, 622 - 623 (1969)
- Eliasson, R. and P.L. Risley,
Potentiated response of isolated seminal vesicles to catechol-
amines and acetylcholine in the presence of PGE_1 .
Acta physiol. scand. 67, 253 - 254 (1966)
- von Euler, U.S.
Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten
und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 175, 78 - 84
(1934)
- von Euler, U.S.
Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen
Prostata- und Samenblasenexkretes.
Klin. Wschr. 14, 1182 - 1183 (1935)
- Farmer, J.B., D.G. Farrar and J. Wilson,
The effect of indomethacin on the tracheal smooth muscle of the
guinea pig.
Brit. J. Pharmacol. 46, 536 P - 537 P (1972)
- Ferreira, S.H. and J.R. Vane,
Prostaglandins: Their disappearance from and release into the
circulation.
Nature (Lond.) 216, 868 - 873 (1967)

- Ferreira, S.H. and S.Moncada,
Inhibition of prostaglandin synthesis augments the effects of
sympathetic nerve stimulation on the cat spleen.
Brit.J.Pharmacol. 43, 419 P - 420 P (1971)
- Ferreira, S.H., S.Moncada and J.R.Vane,
Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from
the spleen.
Nature New Biol. 231, 237 - 239 (1971)
- Ferreira, S.H., A.Herman and J.R.Vane,
Prostaglandin generation maintains the smooth muscle tone of
the rabbit isolated jejunum.
Brit.J.Pharmacol. 44, 328 P - 329 P (1972)
- Ferreira, S.H., S.Moncada and J.R.Vane,
Some effects of inhibiting endogenous prostaglandin formation
on the responses of the cat spleen.
Brit.J.Pharmacol. 47, 48 - 58 (1973)
- Frey, H.-H. and C. Kaergaard Nielsen,
Spezifische und unspezifische Wirkungen von β -Adrenolytika.
Anaesthesist 16, 132 - 136 (1967)
- Gaddum, J.H.
Bioassay and Mathematics.
Pharmacol.Rev. 5, 87 - 134 (1953)
- Gandini, A., P. Lualdi and D. Della Bella,
Influence of reserpine on the release and effects of prostaglandins.
Arch.int.Pharmacodyn. 196, Suppl. 179 - 181 (1972)
- Granström, E.
Metabolism of prostaglandin F_2 in guinea pig lung.
Europ.J.Biochem. 20, 451 - 458 (1971)
- Gryglewski, R. and J.R.Vane,
The release of prostaglandins and rabbit aorta contracting sub-
stance (RCS) from rabbit spleen and its antagonism by anti-
inflammatory drugs.
Brit.J.Pharmacol. 45, 37 - 47 (1972)
- Hedqvist, P.
Studies on the effect of prostaglandins E_1 and E_2 on the sym-
pathetic neuromuscular transmission in some animal tissues.
Acta physiol. scand. Suppl. 345 (1970)

- Hedqvist, P.
Prostaglandin E compounds and sympathetic neuromuscular transmission.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 180, 410 - 415 (1971)
- Hedqvist, P., A. Holmgren and A.A. Mathé,
Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on airway resistance in man.
Acta physiol. scand. 82, 29 A (1971 a)
- Hedqvist, P., L.Stjårne and Å.Wennmalm,
Facilitation of sympathetic neurotransmission in the cat spleen after inhibition of prostaglandin synthesis.
Acta physiol.scand. 83, 430 - 432 (1971 b)
- Hedqvist, P.
Prostaglandin-induced inhibition of vascular tone and reactivity in the cat's hindleg in vivo.
Europ.J.Pharmacol. 17, 157 - 162 (1972 a)
- Hedqvist, P.
Prostaglandin-induced inhibition of neurotransmission in the isolated guinea pig seminal vesicle.
Acta physiol.scand. 84, 506 - 511 (1972 b)
- Hedqvist, P. and U.S. von Euler,
Prostaglandin controls neuromuscular transmission in guinea-pig vas deferens.
Nature New Biol. 236, 113 - 115 (1972)
- Hedqvist, P., A. Holmgren, A. Mathé and N.Svanborg,
Bronchial hyperreactivity to prostaglandin $F_{2\alpha}$ and histamine in patients with asthma.
Intern.Conference on Prostaglandins, Wien 1972 Adv.Abstr.p.41
- Herxheimer, H. and I. Roetscher,
Effects of prostaglandin E_1 on lung function in bronchial asthma.
Europ.J.clin.Pharmacol. 3, 123 - 125 (1971)
- Hirose, T. and S.I. Said,
Respiratory effects of prostaglandins A_1 , E_1 and $F_{2\alpha}$.
Clin.Res. 19, 512 (1971)
- Horton, E.W.
Action of prostaglandin E_1 on tissues which respond to bradykinin.
Nature (Lond.) 200, 892 - 893 (1963)
- Horton, E.W. and I.H.M. Main,
A comparison of the actions of prostaglandins $F_{2\alpha}$ and E_1 on smooth muscle.
Brit.J.Pharmacol. 24, 470 - 479 (1965)

- Horton, E.W. and I.H.M.Main,
The relationship between the chemical structure of prostaglandins and their biological activity.
Mem.Soc.Endocrinol. 14, 29 - 37 (1966)
- Horton, E.W.
Prostaglandins.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1972)
- James, G.W.L.
The use of the in vivo trachea preparation of the guinea pig to assess drug action on lung.
J.Pharm.Pharmacol. 21, 379 - 386 (1969)
- Junstad, M. and A. Wennmalm,
Increased renal excretion of noradrenaline in rats after treatment with prostaglandin-synthesis inhibitor indomethacin.
Acta physiol. scand. 85, 573 - 576 (1972)
- Kadowitz, P.J., C S.Sweet and M.J.Brody,
Blockade of adrenergic vasoconstrictor responses in the dog by prostaglandins E_1 and A_1 .
J.Pharmacol.exp.Ther. 179, 563 - 572 (1971)
- Karim, S.M.M., M. Sandler and E.D.Williams,
Distribution of prostaglandins in human tissues.
Brit.J.Pharmacol. 31, 340 - 344 (1967)
- Karim, S.M.M., K.Hillier and J.Devlin,
Distribution of prostaglandins E_1 , E_2 , $F_{1\alpha}$ and $F_{2\alpha}$ in some animal tissues.
J.Pharm.Pharmacol. 20, 749 - 753 (1968)
- Khairallah, P.A., I.H.Page and R.K.Türker,
Some properties of PGE_1 action on muscle.
Arch.int.Pharmacodyn. 169, 328 - 341 (1967)
- Laity, J.H.L.
The release of prostaglandin E_1 from the rat phrenic diaphragm preparation.
Brit.J.Pharmacol. 37, 698 - 704 (1969)
- Large, B.J., P.F.Leswell and D.R.Maxwell,
Bronchodilator activity of an aerosol of prostaglandin E_1 in experimental animals.
Nature (Lond.) 224, 78 - 80 (1969)

- Lindsey, H.E. and J.H.Wyllie,
Release of prostaglandins from embolized lungs.
Brit.J.Surg. 57, 738 - 741 (1970)
- Main, I.H.M.
The inhibitory actions of prostaglandins on respiratory smooth muscle.
Brit.J.Pharmacol. 22, 511 - 519 (1964)
- Mantegazza, P. and M.K.Naimzada,
Attività della prostaglandina E_1 sul preparato nervo ipogastrico-deferente di varie specie animali.
Atti Accad.med.lombarda 20, 58 - 64 (1965)
- Mathé, A.A., K.Strandberg and A.Åström,
Blockade by polyphlorethin phosphate of the prostaglandin $F_{2\alpha}$ action on isolated human bronchi.
Nature New Biol. 230, 215 - 216 (1971 a)
- Mathé, A.A., A.Åström and N.-Å. Persson,
Some bronchoconstricting and bronchodilating responses of human isolated bronchi; evidence for the existence of α -adrenoceptors.
J.Pharm.Pharmacol. 23, 905 - 910 (1971 b)
- Mathé, A.A., K. Strandberg and B.Fredholm,
Antagonism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced bronchoconstriction and blood pressure changes by polyphlorethin phosphate in the guinea-pig and cat.
J.Pharm.Pharmacol. 24, 378 - 382 (1972)
- Mathé, A.A., P.Hedqvist, A.Holmgren and N.Svanborg,
Bronchial hyperreactivity to prostaglandin $F_{2\alpha}$ and histamine in patients with asthma.
Brit.med.J. 1973, 1, 193 - 196
- McCulloch, M.W., C.Proctor and M.J.Rand,
Evidence for an adrenergic homeostatic bronchodilator reflex mechanism.
Europ.J.Pharmacol. 2, 214 - 223 (1967 a)
- McCulloch, M.W., C.Proctor and M.J.Rand,
The enhancement of histamine bronchospasm after blockade of pulmonary sympathetic function.
J.Physiol. (Lond.) 191, 130 P - 131 P (1967 b)

- McGiff, J.C., N.A.Terragno, K.K.F.Ng and J.B.Lee,
Selective passage of prostaglandins across the lung.
Fed.Proc. 28, 286 (1969 a)
- McGiff, J.C., N.A.Terragno, J.C.Strand, J.B.Lee, J.A.Lonigro
and K.K.F.Ng,
Selective passage of prostaglandins across the lung.
Nature (Lond.) 223, 742 - 745 (1969 b)
- McNeill, R.S.
Effect of a β -adrenergic blocking agent, propranolol, on
asthmatics.
Lancet 1964, 2, 1101 - 1102
- McNeill, R.S. and C.G.Ingram,
Effect of propranolol on ventilary function.
Amer.J.Cardiol. 18, 473 - 475 (1966)
- Naimzada, M.K.
Azione della prostaglandina E_1 sulla vesica urinaria (esperien-
za nella cavia e nel ratto).
Boll.Soc.ital.Biol.sper. 43, 518 - 521 (1967)
- Naimzada, M.K.
Effects of some naturally occurring prostaglandins on the iso-
lated hypogastric nerve seminal vesicle preparation of the
guinea pig.
Life Sci. 8, part I, 49 - 55 (1969)
- Palmer, M.A., P.J.Piper and J.R.Vane,
Release of vasoactive substances from lungs by injection of
particles.
Brit.J.Pharmacol. 40, 547 P - 548 P (1970)
- Pickles, V.R.
The prostaglandins.
Biol. Rev. 42, 614 - 652 (1967)
- Piper, P.J. and J.R.Vane,
Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism
by antiinflammatory drugs.
Nature (Lond.) 223, 29 - 35 (1969 a)
- Piper, P.J. and J.R.Vane,
The release of prostaglandins during anaphylaxis in guinea pig
isolated lungs.
In: *Prostaglandins, Peptides and Amines*, Ed.: P.Mantegazza
and E.W.Horton, Academic Press London, p. 15 - 19 (1969 b)

- Piper, P.J., J.R.Vane and J.H.Wyllie,
Inactivation of prostaglandins by the lungs.
Nature (Lond.) 225, 600 - 604 (1970)
- Piper, P.J. and J.R.Vane,
The release of prostaglandins from lung and other tissues.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 180, 363 - 386 (1971)
- Rosenthale, M.E., A.Dervinis, A.J.Begagny, M.Lapidus and M.I.Gluckman,
Bronchodilator activity of the prostaglandin PGE₂.
Pharmacologist 10, 175 (1968)
- Rosenthale, M.E., A.Dervinis and J.Kassarich,
Further studies on the bronchodilator properties of the prostaglandins PGE₁ and PGE₂.
Pharmacologist 12, 264 (1970 a)
- Rosenthale, M.E., A.Dervinis, A.J.Begagny, M.Lapidus and M.I.Gluckman,
Bronchodilator activity of prostaglandin E₂ when administered by aerosol to three species.
Experientia (Basel) 26, 1119 - 1121 (1970 b)
- Rosenthale, M.E., A.Dervinis and J.Kassarich,
Bronchodilator activity of the prostaglandins E₁ and E₂.
J.Pharmacol.exp.Ther. 178, 541 - 548 (1971)
- Said, S.I.
Some respiratory effects of prostaglandins E₂ and F_{2a}.
Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Exp.Biol. Ed.: P.W.Ramwell and J.E. Shaw, New York, Interscience p. 267 - 277 (1968)
- Said, S.I., O.Muren and B.J.Kirby,
Some respiratory effects of prostaglandins E₂ and F_{2a}.
Clin. Res. 16, 90 (1968)
- Said, S.I., S.Kitamura and C.Vreim,
Prostaglandins: Release from the lungs during mechanical ventilation at large tidal volumes.
J. clin.Invest. 51, 83 a - 84 a (1972 a)

- Said, S.I., S.Kitamura and C.Vreim,
Release of prostaglandins from the lung during mechanical
ventilation at large tidal volumes.
Clin.Res. 20, 87 (1972 b)
- Samuelsson, B.
Biosynthesis and metabolism of prostaglandins.
Progr.biochem.Pharmacol. 3, 59 - 70 (1967)
- Samuelsson, B. and Å. Wennmalm,
Increased nerve stimulation induced release of noradrenaline
from the rabbit heart after inhibition of prostaglandin syn-
thesis.
Acta physiol.scand. 83, 163 - 168 (1971)
- Sheard, P.
The effect of prostaglandin E_1 on isolated bronchial muscle
from man.
J.Pharm.Pharmacol. 20, 232 - 233 (1968)
- Smith, W.L. and W.E.M. Lands,
Stimulation and blockade of prostaglandin biosynthesis.
J.biol.Chem. 246, 6700 - 6702 (1971)
- Smith, J.B. and A.L.Willis,
Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human
platelets.
Nature New Biol. 231, 235 - 237 (1971)
- Smith, A.P.
Side-effects of prostaglandins.
Lancet II, 655 (1972)
- Smith, A.P. and M.F Cuthbert,
Antagonistic action of aerosols of prostaglandins $F_{2\alpha}$ and E_2
on bronchial muscle tone in man.
Brit.med.J. 1972, 3, 212 - 213
- Stjärne, L.
Hyperexcretion of catecholamines induced by indomethacin.
Acta physiol. scand. 83, 574 - 576 (1971)
- Stjärne, L.
Enhancement by indomethacin of cold-induced hypersecretion
of noradrenaline in the rat in vivo by suppression of PGE mediated
feed-back control?
Acta physiol. scand. 86, 388 - 397 (1972)

- Sweatman, W.J.F. and H.O.J. Collier,
Effects of prostaglandins on human bronchial muscle.
Nature (Lond.) 217, 69 (1968)
- Sykes, J.A.C. and I.S. Maddox,
Prostaglandin production by experimental tumors and effects
of antiinflammatory compounds.
Nature New Biol. 237, 59 - 61 (1972)
- Türker, R. and P.A. Khairallah,
Prostaglandin E₁ action on canine isolated tracheal muscle.
J.Pharm.Pharmacol. 21, 498 - 501 (1969)
- Van Dorp, D.A., R.K. Beerthuis, D.H. Nugteren and H. Vonkeman,
The biosynthesis of prostaglandins.
Biochim.biophys.Acta 90, 204 - 207 (1964)
- Van Dorp, D.A.
The biosynthesis of prostaglandins.
Mem.Soc.Endocrinol. 14, 39 - 47 (1966)
- Van Dorp, D.A.
Aspects of the biosynthesis of prostaglandins.
Progr.biochem.Pharmacol. 3, 71 - 82 (1967)
- Vane, J.R.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action
for aspirin-like drugs.
Nature New Biol. 231, 232 - 235 (1971)
- Villanueva, R., L.Hinds, R.L.Katz and K.E.Eakins,
The effect of polyphloretin phosphate on some smooth muscle
actions of prostaglandins in the cat.
J.Pharmacol.exp.Ther 180, 78 - 85 (1972)
- Wennmalm, Å. and P. Hedqvist,
Prostaglandin E₁ as inhibitor of the sympathetic neuroeffector
system in the rabbit heart.
Life Sci. 9, part I, 931 - 937 (1970)
- Wennmalm, Å.
Studies on mechanisms controlling the secretion of neuro-
transmitters in the rabbit heart.
Acta physiol. scand. Suppl. 365, 1 - 36 (1971)

- Wennmalm, Å. and L. Stjärne,
Inhibition of the release of adrenergic transmitters by a fatty
acid in the perfusate from sympathetically stimulated rabbit
heart.
Life Sci. 10, part I, 471 - 479 (1971)
- Wennmalm, Å. and P. Hedqvist,
Inhibition by prostaglandin E_1 of parasympathetic neurotrans-
mission in the rabbit heart.
Life Sci. 10, part I, 465 - 470 (1971)
- Wyllie, J.H., P.J. Piper and J.R. Vane,
Fate of prostaglandins in the lungs.
Brit.J.Surg. 56, 623 (1969)

Herrn Prof. Dr. H.- H. Frey bin ich für die Überlassung des Themas, für die wissenschaftliche Anleitung bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung dieser Dissertation zu Dank verpflichtet.

Weiterhin danke ich Fräulein Heide Wiemann herzlich für die technische Assistenz bei der Durchführung der Versuche und für die Ausführung der graphischen und phototechnischen Arbeiten.

Lebenslauf

Almut Schäfer, geb. Kölbel, geb. 5.7.1942 in Einbeck/Niedersachsen

Schulbesuch:

1949 bis 1953	Grundschule in Homberg/Ndrh. und Moers/Ndrh.
1953 bis 1957	Mädchengymnasium Moers/Ndrh.
1957 bis 1962	Droste-Hülshoff-Schule, Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges, Neusprachlicher Zug, Berlin
Februar 1962	Reifeprüfung
1962 bis 1963	Haushaltsjahr an der Landfrauenschule des Reifenssteiner Verbandes in Obernkirchen, Kr. Bückeburg

Beruflicher Werdegang:

1964 bis 1969	Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Universität Gießen, dort
1966	Tierärztliche Vorprüfung
1969	Tierärztliche Prüfung
9.12.1969	Bestallung als Tierärztin
1969 bis 1971	wissenschaftliche Hilfskraft bzw. Verwalterin einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Gießen
seit 1972	wissenschaftliche Assistentin an der Fachrichtung Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität Berlin

